

COVID-19 – opracowanie zgodne ze stanem wiedzy na 26.03.2020 r.

Spis treści

EPIDEMIOLOGIA <i>Dawid Bereza, Michał Biały, Jan Bieniasz</i>	3
Pojawienie się wirusa i jego zakaźność.....	3
Odporność populacyjna	4
Sytuacja epidemiologiczna na świecie – stan na 25.03.2020 r.	6
Najbardziej narażone grupy osób.....	7
Transmisja i zapobieganie zakażeniu	7
Transmisja zakażenia między ludźmi a zwierzętami.....	9
Niefarmakologiczne środki walki z epidemią	9
Trend rozwoju epidemii	11
PATOGENEZA <i>Klaudia Radziejewska</i>	14
Mechanizm działania	14
Grupa krwi, a infekcja COVID-19	15
OBRAZ KLINICZNY <i>Igor Moreau</i>	16
DIAGNOSTYKA <i>Katarzyna Sokołowska</i>	18
U kogo powinno się podejrzewać COVID-19 i wdrożyć dalszą diagnostykę? .	19
Testy RT-PCR.....	20
Badania obrazowe.....	21
Testowanie w kierunku innych czynników etiologicznych.....	23
Badania serologiczne w COVID-19.....	23
LECZENIE <i>Klaudia Radziejewska, Jan Bieniasz</i>	25
Postępowanie medyczne w przypadku podejrzenia zakażenia wirusem SARS-CoV-2.....	25
Postępowanie medyczne w łagodnych przypadkach COVID-19 : leczenie objawowe i monitorowanie pacjenta.....	26
Postępowanie medyczne w ciężkich przypadkach COVID-19 : tlenoterapia, monitorowanie, leczenie koinfekcji.....	28

Postępowanie medyczne w leczeniu krytycznych przypadków COVID-19: zapobieganie wystąpienia komplikacji wg rekomendacji WHO z dnia 13 marca 2020	29
Substancje o potencjale terapeutycznym w leczeniu COVID-19.....	30
PREWENCJA ZAKAŻEŃ PERSONELU MEDYCZNEGO <i>Igor Moreau</i>	35
COVID-19 a ciąża <i>Igor Moreau</i>	38
WPŁYW LEKÓW NA INFEKCJĘ COVID-19 <i>Jan Bieniasz</i>	39
Receptor ACE2 i jego ekspresja.....	39
Immunosupresja a COVID-19.....	41
Glikokortykosteroidy a COVID-19.....	42
SZCZEPIENIA <i>Michał Biały, Igor Moreau</i>	43

OPIEKUN PRACY:

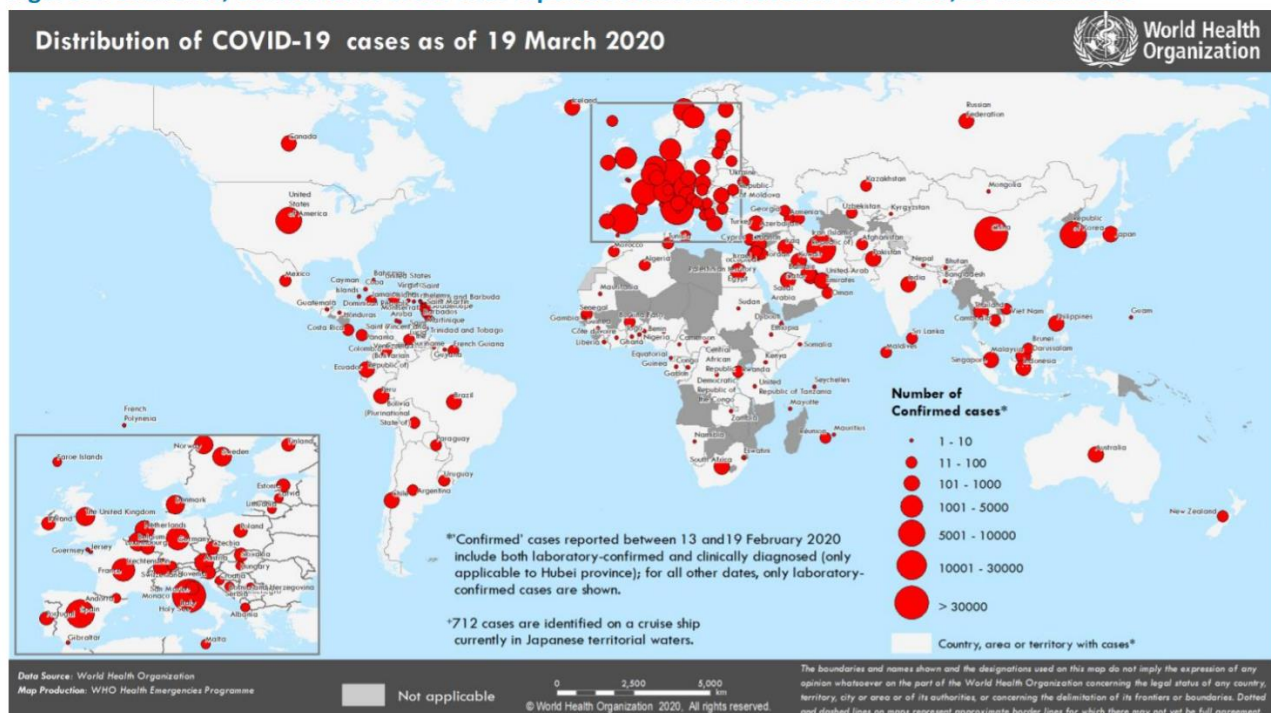
dr hab. Małgorzata Inglot, prof. nadzw.

COVID-19 (od ang. Coronavirus Disease 2019) – ostra choroba zakaźna układu oddechowego wywołana zakażeniem wirusem SARS-CoV-2. Została po raz pierwszy rozpoznana i opisana podczas serii zachorowań, które rozpoczęły się w listopadzie 2019 w środkowych Chinach (prowincja Hubei, miasto Wuhan).

EPIDEMIOLOGIA

Dawid Bereza, Michał Biały, Jan Bieniasz

Figure 1. Countries, territories or areas with reported confirmed cases of COVID-19, 19 March 2020



Rys. 1 Poglądowa mapa skali zakażenia – stan na 25 marca 2020r.

Źródło: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/?fbclid=IwAR2SVB8wCOAChgixLUw5DB3tE-7lpM8fhzY8UCX2mX3LvA_m7LtFESCTDHM

Pojawienie się wirusa i jego zakaźność

Wirus SARS-CoV-2, podobnie jak inne betakoronawirusy - SARS-CoV i MERS-CoV, będące przyczyną wcześniejszych epidemii, jest patogenem pochodzenia odzwierzęcego, a głównym ich rezerwuarem są nietoperze. Wcześniejsze przypuszczenia, jakoby epidemia SARS rozpoczęta w 2002 roku wywodzi się od paguamy chińskiej, okazały się błędne, choć zwierzę to stanowiło istotny rezerwuuar wirusa. Pierwszy przypadek MERS z 2012 roku, zwanego

również wielbłądzią grypą, także nie pochodził od wielbłąda, a od ssaka z rzędu nietoperzy – grobownika sawannowego.

Targ żywych zwierząt i owoców morza w chińskiej miejscowości Wuhan uznawany jest za epicentrum COVID-19, choć pierwszy chory zdiagnozowany 1 grudnia 2019, nie był w żaden sposób związany z tym miejscem. Dopiero pomiędzy 8 a 18 grudnia wykryto tę samą infekcję u siedmiu pacjentów, z czego dwóch wcześniej przebywało na targu. Jak dotąd, nie ustalono, w którym dniu COVID-19 zaczęło rozprzestrzeniać się między ludźmi, choć najwcześniejszy (wówczas nierozpoznany) przypadek choroby miał prawdopodobnie miejsce już 17 listopada 2019 u 55-letniej mieszkanki prowincji Hubei.

Basic reproduction number – R_0 – jest to liczba infekcji spowodowanych przez zainfekowanego we wczesnych stadiach epidemii, przy założeniu, że zakażona populacja jest w pełni podatna na chorobę. Dla COVID-19 R_0 wynosi (według różnych źródeł) od 1,4 do 3,9. W tabeli (Tab. 1) zestawiono przykładowe choroby przenoszone drogą kropelkową razem z ich wartością R_0 . Podane dane w sposób jednoznaczny wskazują, że SARS-CoV-2 jest bardziej zakaźny od wirusa grypy, nawet od szczepu odpowiadającego za pandemię w latach 2009 – 2010.

Choroba	R_0
Ospa prawdziwa	3,5 – 6
SARS	2 – 5
COVID-19	1,4 – 3,9
Grypa (A/H1N1)	1,4 – 1,6
Grypa (sezonowa)	0,9 – 2,1

Tab. 1 R_0 przykładowych chorób

W symulacjach matematycznych przyjmuje się, że w przypadku niepodejmowania środków zaradczych, możliwym byłoby, że na chorobę w ciągu 3-4 miesięcy zachoruje ok. 80% społeczeństwa.

Pod koniec roku 2019 odnotowano ponad 80 000 zachorowań w Chinach. Wirus początkowo rozprzestrzenił się w granicach kraju, jednak już między 10 a 15 stycznia 2020 wykryto pierwszy przypadek w Japonii, 19 stycznia w USA, a 20 stycznia w Korei Południowej. Wkrótce wirus zajął kraje Azji, a 24 stycznia potwierdzono pierwszy przypadek w Europie, we Francji.

W Polsce pierwszy pacjent z COVID-19 pojawił się 4 marca, a pierwszy zgon z powodu tej choroby został odnotowany dziesięć dni później.

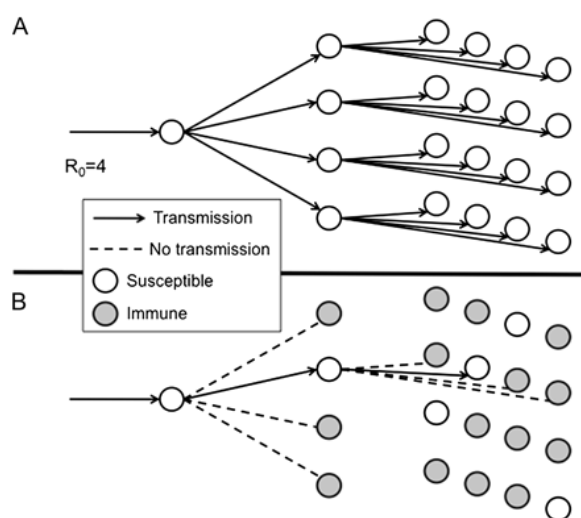
Odporność populacyjna

Tak duże tempo i zakres rozprzestrzenienia zakażeń (zarówno w modelu teoretycznym, jak i w obserwacji faktycznej sytuacji na świecie) przypisać można:

- 1) wysokiemu wskaźnikowi R_0 oraz
- 2) brakowi odporności populacyjnej na wirusa.

W przypadku, gdy część populacji jest już uodporniona na drobnoustrój chorobotwórczy, przewidywana liczba nowych przypadków, powstałych w wyniku zakażenia przez osobę zakażającą wynosi mniej niż R_0 i jest oznaczana jako R . Jeśli osób odpornych – wskutek szczepienia lub przechorowania bezobjawowego (ale również osoby, które zachorowały objawowo i zostały wyleczone) jest odpowiednio wiele, stanowią „tarczę” dla rozprzestrzeniania się wirusa wśród osób wrażliwych na zakażenie. Mówimy wówczas o odporności „populacyjnej” lub „stadnej” (Rys. 2; susceptible – wrażliwy, immune – odporny).

W przypadku SARS-CoV-2 populacja nie posiada odporności na patogen.



Rys. 2 Porównanie odporności populacyjnej i stadnej.
Źródło: <https://doi.org/10.1093/cid/cir007>

Sytuacja epidemiologiczna na świecie – stan na 25.03.2020 r.

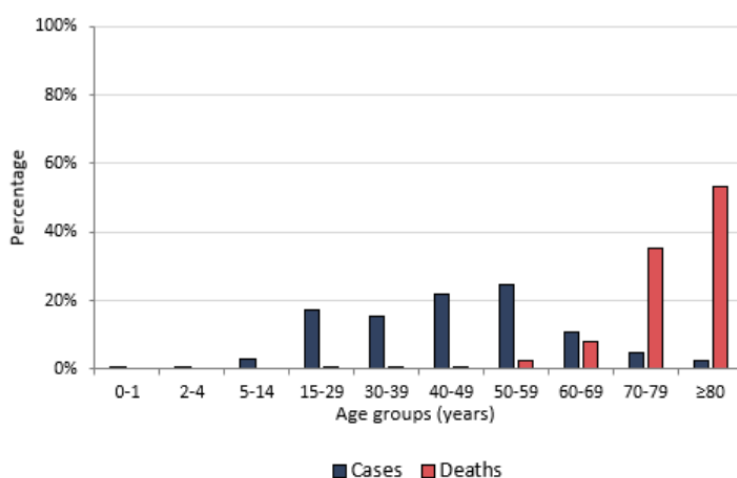
Na świecie potwierdzonych zostało ponad 460 000 przypadków zachorowań na COVID 19, z czego u ponad 328 000 pacjentów toczy się aktywna choroba (4% z nich jest w stanie ciężkim), a u ponad 134 000 się ona zakończyła (w 14% śmiercią). Śmiertelność wynosi 4,37% i w ostatnich dniach wartość tego wskaźnika rośnie -- dla porównania 3 marca WHO oceniła śmiertelność na 3,4%. Ocenia się, że liczba zakażeń będzie dalej rosła, zależy to od wprowadzanych środków ograniczania rozprzestrzeniania się epidemii.

Spowodowane jest to wieloma czynnikami, spośród których należy wyróżnić najważniejszy - niewystarczającą ilość sprzętu medycznego (respiratory, ECMO). W Polsce potwierdzonych przypadków jest 1051, u 1035 osób toczy się aktywny proces chorobowy, a 14 osób zmarło.

Najbardziej dramatyczna sytuacja obecnie ma miejsce we Włoszech. Liczba ofiar śmiertelnych wynosi ponad 7500 i jest o prawie 4000 wyższa niż w Chinach. Śmiertelność plasuje się na poziomie 9,49% i jest najwyższa w całej Europie. Pierwszy przypadek został tam wykryty 31 stycznia u pary Chińczyków, którzy przybyli do Rzymu z Wuhan. Tego samego dnia zawieszono wszystkie loty między Chinami a Włochami.

16 lutego do szpitala w Codogno (Lombardia) zgłosił się pacjent z problemami oddechowymi, prawdopodobnie zakażony przez żonę, która 21 stycznia widziała się z przyjacielem, który powrócił z Chin. Kontakt chorego z personelem medycznym i osobami postronnymi doprowadził do zachorowania 16 kolejnych osób. Liczba zakażonych zaczęła rosnąć wykładniczo.

Percentage of COVID-19 cases (N=11,434) and deaths (N=1,032) by age group



Rys. 3 Procentowa zachorowalność i śmiertelność w zależności od grupy wiekowej w populacji europejskiej.

Jakie są prawdopodobne przyczyny tak ciężkiego przebiegu pandemii we Włoszech? Włoska populacja jest jedną z najstarszych na całym świecie – 23% osób jest ma powyżej 65 lat, przez co więcej osób jest narażonych na ciężki przebieg infekcji. Ponadto odbywające się w Mediolanie targi mody trwały mimo rozwoju pandemii, a wśród uczestników wydarzenia byli obecni zakażeni. Do Lombardii przybyło na nie wielu obywateli chińskich, a w samym Mediolanie znajduje się największa (dane ISTAT) diaspora chińska we Włoszech. Podaje się także, że Włosi przez długi czas ignorowali zalecenia władz. Podobnie jak w większości szpitali na całym świecie, we włoskich również brakowało sprzętu ochrony osobistej i sprzętu medycznego. Poważnym błędem było umieszczanie w nich osób z łagodnym przebiegiem choroby. Zachowanie to doprowadziło do szybszego rozprzestrzeniania się wirusa na terenie placówek opieki zdrowotnej.

Najbardziej narażone grupy osób

Ciężki przebieg choroby bardziej prawdopodobny jest u osób: starszych, z upośledzoną odpornością (np. w immunosupesji bądź chorych na AIDS), cierpiących na choroby układu oddechowego (np. POChP, astma), choroby układu krążenia, nowotwory, cukrzycę.

Wyniki sugerujące większą śmiertelność u mężczyzn niż u kobiet mogą wynikać z większego odsetka palących w tej pierwszej populacji, choć nie należy przedwcześnie wykluczać korelacji z płcią. Wysoce narażony jest personel medyczny. Artykuł wstępny czasopisma Lancet podaje, że zakażeniu uległo 20% pracujących z COVID-19 pracowników ochrony zdrowia we Włoszech. Choć temat ten jak na razie nie został jeszcze gruntownie zbadany, to obserwacje z Chin oraz Włoch wskazują na przemęczenie, stres i brak odpowiedniego ekwipunku ochronnego jako przyczynę takiego stanu rzeczy. Podnoszona jest też kwestia długiej ekspozycji na zwiększone stężenie cząstek wirusa.

Transmisja i zapobieganie zakażeniu

SARS-CoV-2 przenosi się drogą kropelkową i kontaktową - do zakażenia może dojść przez osiadanie aerozolu wytworzonego podczas kaszlu lub kichania osoby chorej na błonach śluzowych osoby zdrowej: błony jamy ustnej, nosowej, a także spojówek. Najskuteczniejszym sposobem na spowolnienie

rozprzestrzeniania się zakażeń SARS-CoV-2 jest pozostawanie we własnym miejscu zamieszkania w celu ograniczenia kontaktów z innymi osobami.

Należy często myć ręce wodą z mydłem lub dezynfekować je środkiem o minimalnym stężeniu etanolu 60%. Przedmioty częstego użytku (np. telefon lub klawiatura) oraz powierzchnie często używane (np. blat kuchenny) powinny być oczyszczane w ten sam sposób. Maseczki należy zakładać w przypadku wystąpienia objawów infekcji u siebie, ewentualnie u osoby, którą się zajmujemy. W przypadku wystąpienia objawów infekcji dróg oddechowych należy skontaktować się telefonicznie z lekarzem w celu ustalenia dalszego postępowania, a także izolować się od innych osób.

Wiadomo, że w aerozolu z dróg oddechowych pacjenta wirus może przetrwać do 3 h. Czas przetrwania na plastiku wynosi 72 h, na stali nierdzewnej 48 h, na kartonie 24h, na miedzi 4h. Należy zwrócić uwagę, że te powszechnie podawane w mediach dane nie zawsze muszą odpowiadać prawdzie. W polemice z wynikami omawianych badań wskazano, że wirus o bardzo podobnej strukturze nie był w stanie przetrwać na miedzi nawet kilku minut – autorzy przytaczają, że używane do badań szczepy oraz technika hodowli mogą różnić się między sobą. W przypadku aerozolu ważna jest wielkość jego cząsteczek oraz początkowe stężenie.

Celem działań prewencyjnych jest w dużej mierze spowolnienie rozprzestrzeniania się zakażeń, co pozwoli na uniknięcie przeciążenia możliwości systemu opieki zdrowotnej. Mówi się o „spłaszczeniu krzywej” (Rys. 4).



Rys. 4 Wpływ dystansowania społecznego na opóźnienie i zmniejszenie szczytu zachorowań podczas epidemii i znaczenie tych działań dla wydolności systemu opieki zdrowotnej. Źródło: <https://www.mp.pl/pacjent/choroby-zakazne/aktualnosci/229680,w-chinach-liczbe-przypadkow-covid-19-mozna-bylo-zmniejszyc-o-95>

Transmisja zakażenia między ludźmi a zwierzętami

Na ten moment nie ma danych wskazujących na to, że transmisja między ludźmi a zwierzętami domowymi (np. psami czy kotami) jest możliwa. Zaleca się jedynie, jeśli to możliwe, aby osoby chore na COVID-19 ograniczyły kontakt ze swoimi zwierzętami (np. aby zajmował się nimi inny członek rodziny) i aby zachowywać podstawowe zasady higieny w kontakcie ze zwierzętami.

Obawy może wzbudzić badanie, w którym poddano testom psa osoby chorej na COVID-19. Wyniki wymazów były „słabo dodatnie”, a pies zmarł. Przyjmuje się jednak, że przyczyną zgonu były inne choroby (był to 17-letni pomeranian), na które cierpiał. Nie miał on żadnych objawów, które przypisywane są SARS-CoV-2.

Niefarmakologiczne środki walki z epidemią

Wczesne i skoordynowane wprowadzenie **NPIs (ang. non-pharmaceutical interventions)** daje szansę na opanowanie rozprzestrzeniania się epidemii. Działania takie były podejmowane w przeszłości, m.in. podczas pandemii grypy w latach 1918-19 i przyniosły pozytywny efekt. Przyjmuje się dwie możliwe strategie wprowadzenia NPIs:

Wygazzenie (ang. suppression): celem jest osiągnięcie $R_0 < 1$ i ograniczeni przez to liczby przypadków lub wyeliminowanie transmisji międzyludzkiej. Głównym wyzwaniem jest to, że strategia ta musi być podtrzymana, przynajmniej okresowo, dopóki wirus krąży w populacji lub dopóki nie powstanie skuteczna szczepionka (dla COVID szacunki mówią o 12-18 miesiącach, nie ma jednak gwarancji, że pierwsze wakcynacje będą efektywne).

Łagodzenie (ang. mitigation): celem nie jest przerwanie transmisji, lecz zredukowanie wpływu epidemii na zdrowie społeczeństwa. W tym przypadku chodzi o zbudowanie się odporności populacyjnej w czasie trwania epidemii i idące za tym obniżenie się ilości nowych transmisji.

Różnica między strategiami polega na tym, iż w pierwszym wariantcie dąży się do szybkiego uzyskania $R_0 < 1$, natomiast w drugim do pewnego zredukowanie R_0 , jednak nie aż do < 1 .

Tab. 2 Działania ograniczające kontakty między ludźmi podczas epidemii; w kolejności rosnącej

Sposoby dystansowania społecznego	Uwagi
Indywidualne	
Izolacja przypadków	Izolacja potwierdzonych oraz prawdopodobnych przypadków zachorowań na COVID-19, w warunkach szpitalnych (jeżeli wymaga tego przebieg zakażenia) lub domowych.
Kwarantanna osób z kontaktu	Zdrowe osoby, które były narażone na kontakt z chorymi na COVID-19; kwarantanna ma na celu separację od innych zdrowych osób w celu zapobiegania przenoszenia wirusa także w trakcie bezobjawowej lub skąpoobjawowej fazy zakażenia.
Zalecenie „zostań w domu”	Ogólne zalecenie pozostania w domu, unikania zgromadzeń masowych oraz bliskich kontaktów z innymi ludźmi, w szczególności w odniesieniu do grup dużego ryzyka; zalecenie „zostań w domu” ma na celu ograniczenie transmisji, zmniejszenie liczby przypadków i obciążenie systemu opieki zdrowotnej podczas epidemii.
Zbiorowe	
Zamknięcie instytucji edukacyjnych	Szkoły podstawowe i średnie, przedszkola, żłobki, punkty opieki dziennej oraz instytucje edukacji wyższej (uniwersytety, instytuty naukowe); ograniczanie kontaktów wśród dzieci jest udowodnionym środkiem zapobiegania grypie sezonowej i pandemicznej; instytucje edukacyjne są jednostkami, w których gromadzi się duża liczba osób w zamkniętych pomieszczeniach; w badaniach dotyczących epidemii grypy wykazano, że ten sposób prewencji jest najskuteczniejszy, jeśli wprowadza się go we wczesnej fazie rozprzestrzeniania się i kontynuuje do czasu ograniczenia występowania patogenu w środowisku (czyli przez kilka tygodni w przypadku grypy).
Środki stosowane w szczególnych grupach	Zmniejszenie liczby osób odwiedzających i ograniczenie kontaktów między pacjentami/podopiecznymi w ośrodkach opieki długoterminowej, ośrodkach leczenia psychiatrycznego, placówkach dla osób bezdomnych, więzieniach; duża część osób w tego typu placówkach należy do grup szczególnego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, w razie ogniska zachorowania w takim miejscu zapadalność i liczba zgonów jest zwykle szczególnie duża; te sposoby prewencji powinny zostać wprowadzone we wczesnej fazie epidemii i należy je kontynuować do czasu ograniczenia transmisji wirusa SARS-CoV-2 w lokalnej społeczności.
Odwołanie zgromadzeń masowych	Odwołanie imprez kulturalnych (np. teatry, kina, koncerty), sportowych (np. mecze piłki nożnej, zawody sportowe halowe i na boiskach, maratony), festiwali, zgromadzeń związanych z obrzędami religijnymi, konferencji, targów; ograniczenie to ma na celu prewencję transmisji wśród dużych grup ludzi zgromadzonych w zamkniętych obiektach; niektóre imprezy organizowane na zewnątrz także wiążą się z bliskim kontaktem wśród uczestników m.in. podczas transportu publicznego do i z imprezy, przy wejściu i wyjściu z obiektu (np. mecze piłki nożnej).
Kordon sanitarny/obowiązkowa kwarantanna w budynkach lub przestrzeniach mieszkalnych	Dotyczy kwarantanny z zamknięciem określonego budynku lub całej przestrzeni mieszkalnej np. miasta, regionu.

Trend rozwoju epidemii

Tendencja rozwoju epidemii w Chinach jest obecnie spadkowa – w ostatnich dniach diagnozuje się 27-116 nowych przypadków dziennie; dla porównania – w połowie lutego było to ponad 3000 przypadków dziennie. Do tej pory zachorowało przeszło 81 tysięcy osób, co stanowi ok. 0,005% populacji Chin. Wygaszenie rozprzestrzenienia zakażeń wynika z działań prewencyjnych, jakie wprowadzono w kraju. Istnieje ryzyko, że w przypadku zmniejszenia ich rygoru, tendencja ponownie zacznie być wzrostowa.

W Polsce, jak również w innych krajach Europy – epidemia jest na etapie rozwoju. Codziennie wzrasta liczba nowych potwierdzonych przypadków.

BIBLIOGRAFIA:

1. WHO, 2020, *The First Few X cases and contacts (FFX) investigation protocol for coronavirus disease 2019 (COVID-19)*
2. WHO, 2020, *Coronavirus disease 2019 (COVID-19)*
3. *Situation Report – 59*, <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200319-sitrep-59-covid-19.pdf?sfvrsn=c3dcdef9_2>, data dostępu: 20.03.2020.
4. WHO, 2020, *Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*, <<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>>, data dostępu: 20.03.2020.
5. WHO, 2020, *COVID-19 situation update for the WHO European Region, Data for the week of 9-15 March 2020 (Epi week 11)*, <<http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/weekly-surveillance-report>>, data dostępu: 20.03.2020.
6. CDC, 2020, *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Summary*, <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/summary.html>>, data dostępu: 20.03.2020.
7. CDC, 2020, *Are You at Higher Risk for Severe Illness?*, <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/high-risk-complications.html>>, data dostępu: 20.03.2020.
8. CDC, 2020, *How to Protect Yourself*, <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prepare/prevention.html>>, data dostępu: 20.03.2020.

9. CDC, 2020, *What To Do if You Are Sick*, <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/if-you-are-sick/steps-when-sick.html>>, data dostępu: 20.03.2020.
10. C. Huang, et al., *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*, *The Lancet*, wyd. 395., 2020, s. 497 – 506.
11. Li, Qun, et al., *Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia*, *New England Journal of Medicine*, 2020, s. 1 – 9.
12. M. Holshue, M.P.H., et al., *First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States*, *New England Journal of Medicine*, 2020.
13. Daniel Janies, Emily Caldwell, 2008, *Evolutionary history of SARS supports bats as virus source*, <<https://web.archive.org/web/20110623030258/http://researchnews.osu.edu/archive/SARStree.htm>>, data dostępu: 20.03.2020.
14. Josephine Ma, 2020, *Coronavirus: China's first confirmed Covid-19 case traced back to November 17*, <<https://www.scmp.com/news/china/society/article/3074991/coronavirus-chinas-first-confirmed-covid-19-case-traced-back>>, data dostępu: 20.03.2020.
15. India Today, 2020, *Top 10 Countries Outside China With Highest Number Of COVID-19 Cases, A Graphical Representation*, <<https://www.youtube.com/watch?v=d7riL6lXi5o>>, data dostępu: 20.03.2020.
16. McIntosh K., 2020, *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*, <<https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19>>, data dostępu: 20.03.2020.
17. China CCDC, 2020, *The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19)*, <<http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>>, data dostępu: 20.02.2020.
18. Kimberly Hickok, 2020, *How does the COVID-19 pandemic compare to the last pandemic?*, <<https://www.livescience.com/covid-19-pandemic-vs-swine-flu.html>>, data dostępu: 20.03.2020.
19. Jennifer Beam Dowd, Valentina Rotondi, Liliana Andriano, David M. Brazel, Per Block, Xuejie Ding, Yan Liu, Melinda C. Mills, 2020, *Demographic science aids in understanding the spread and fatality rates of COVID-19*, <https://osf.io/se6wy/wiki/home/?view_only=c2f00dfe3677493faa421fc2ea38e295>, data dostępu: 20.03.2020.
20. Valentina Saini, 2020, *Coronavirus: Lessons from Italy*, <<https://euobserver.com/coronavirus/147753>>, data dostępu: 20.03.2020.

21. Wroczyńska A., Medycyna Praktyczna, 2020, *W Chinach liczbę przypadków COVID-19 można było zmniejszyć o 95%*, <<https://www.mp.pl/pacjent/choroby-zakazne/aktualnosci/229680,w-chinach-liczbe-przypadkow-covid-19-mozna-bylo-zmniejszyc-o-95>>, data dostępu: 22.03.2020.
22. Ferguson N., Laydon D., 2020, Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand, <https://securityboulevard.com/2020/03/the-imperial-college-covid-19-response-teams-impact-of-non-pharmaceutical-interventions-npis-to-reduce-covid-19-mortality-and-healthcare-demand-report/>, data dostępu: 22.03.2020.
23. AVMA, 2020, What veterinarians need to know <https://www.avma.org/resources-tools/animal-health-and-welfare/covid-19>, dostęp 23.03.2020
24. The Government of the Hong Kong Special Administrative Region Press Releases, 2020, Detection of low level of COVID-19 virus in pet dog, <https://www.info.gov.hk/gia/general/202002/28/P2020022800013.htm>, dostęp 23.03.2020
25. ECDC, 2020, Q&A on COVID-19 2020: <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china/questions-answers>, dostęp 23.03.2020
26. Fine P., Eames K., Heymann D., 2011, "Herd Immunity": A Rough Guide, Clinical Infectious Diseases, Volume 52, Issue 7, 1 April 2011, Pages 911–916, < <https://doi.org/10.1093/cid/cir007> > dostęp: 23.03.2020
27. Boroń-Kaczmarek A. Wiercińska-Drapała A., Choroby zakaźne i pasożytnicze, PZWL Warszawa 2017, ISBN: 978-83-200-5422-4

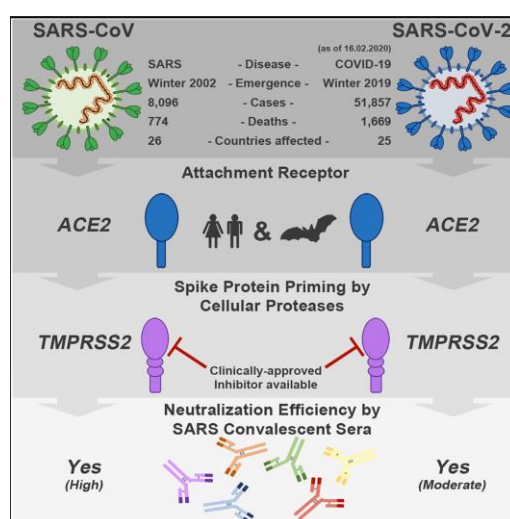
Mechanizm działania

SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) należy do koronawirusów. Są to wirusy osłonkowe (+)ssRNA, wywołujące objawy ze strony układu oddechowego. Genom SARS-CoV-2 jest bardzo podobny do typowego genomu koronawirusów i zawiera przynajmniej dziesięć otwartych ramek odczytu, które kodują cztery główne białka strukturalne: białko S, białko E, białko N oraz białko M.

SARS-CoV-2, podobnie jak SARS-CoV, wymaga połączenia osłonkowego białka S z komórkowymi receptorami ACE2, aby wniknąć do komórki gospodarza. Po wniknięciu wirusa do komórki gospodarza dochodzi do szeregu reakcji prowadzących do:

- 1) dalszego rozprzestrzeniania wirusa w organizmie: replikacji wirusa, ekspresji jego białek, utworzenia nowego nukleokapsydu i uwolnienia wirusa zdolnego do wnikania do kolejnych komórek gospodarza;
- 2) aktywacji układu odpornościowego gospodarza: prezentacja antygeny wirusa komórkom prezentującym antygen (APC), pobudzanie odpowiedzi komórkowej i humoralnej ze strony układu odpornościowego. Szczegółowe mechanizmy patogenezy są do tej pory nieznane.

Przypuszcza się, że mogą być podobne jak w infekcjach SARS-CoV oraz MERS-CoV.



Rys. 5 Porównanie infekcji SARS-CoV oraz SARS-CoV-2
Źródło: doi:10.1016/j.cell.2020.02.052

Grupa krwi a infekcja COVID-19

W badaniach przeprowadzonych na grupie prawie 2 tysięcy pacjentów z COVID-19 zaobserwowano związek między podatnością na zachorowanie na COVID-19, a grupą krwi układu ABO. Osoby z grupą krwi A mogą mieć szczególnie podwyższone ryzyko zakażenia SARS-Cov-2 i wystąpienia ciężkiego przebiegu COVID-19, podczas gdy u osób z grupą krwi O ryzyko to jest zdecydowanie niższe. Osoby z grupą krwi A mogą potrzebować szczególnie wzmocnionej ochrony osobistej w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa zakażenia. Pacjenci zakażeni SARS-CoV-2 z grupą krwi A mogą potrzebować bardziej uważnego nadzoru. Obserwacja ta wymaga jednak dalszego potwierdzenia. Dalszych badań wymaga także ustalenie predyspozycji genetycznych związanych z polimorfizmem receptora ACE2.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Li, Xiaowei, Manman Geng, Yizhao Peng, Liesu Meng, i Shemin Lu, 2020, *Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. Journal of Pharmaceutical Analysis.* <<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>> dostęp:20.03.2020
- 2) Wu, Canrong;Liu, Yang;Yang, Yueying2020, *Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods, Acta Pharmaceutica Sinica B*, dostęp:23.03.2020
- 3) 1. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, , 2020, *SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor Article SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell;*181:1–10. <doi:10.1016/j.cell.2020.02.052> dostęp 23.03.2020
- 4) Jiao Zhao, Yan Yang,, Han-Ping Huang, Dong Li,2020, Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility, dostęp:23.03.2020

OBRAZ KLINICZNY

Igor Moreau

COVID-19, czyli choroba związana z zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 rozwija się w ciągu 2-14 dni (mediana 4-5 dni), przy czym dla 97,5% chorych rozwija się w ciągu maksymalnie 11,5 dnia od ekspozycji na patogen. Źródłem zakażenia może być pacjent w okresie inkubacji wirusa, chory objawowy, ale także człowiek przechodzący zakażenia bezobjawowo. Pacjent staje się zakaźny prawdopodobnie w okresie 1-2 dni przed wystąpieniem objawów, a potencjalnie zakaźne wiriony były wykrywane w wydychanym aerozolu przez 7-12 dni w przypadkach o umiarkowanym przebiegu do nawet 2 tygodni w ciężkich przypadkach. Co więcej, w wymazach z jamy nosowo-gardłowej dorosłych pacjentów wykrywano RNA wirusa nawet po 37 dniach. W próbkach kału materiał genetyczny SARS-CoV-2 znaleziono po 5 dniach choroby, a jego obecność utrzymywała się przez okres nawet 4-5 tygodni. RNA wirusa zostało także stwierdzone w próbkach krwi, surowicy, ślinie i moczu. Należy podkreślić, że stwierdzenie w materiale ludzkim RNA wirusa nie jest równoznaczne z obecnością zakaźnych cząstek wirusowych. Nie jest jasne czy możliwe jest zakażenie przez kontakt z krwią chorego czy też np. w wyniku transfuzji od bezobjawowego dawcy i nie ma danych na temat tej drogi transmisji.

U 80% objawowych chorych ma **postać łagodną**, z łagodnym zapaleniem płuc lub bez. Objawy kliniczne obejmują przede wszystkim gorączkę (98,6%), ale również stan podgorączkowy, suchy kaszel (59,4%), zmęczenie (69,6%), bóle mięśni (44%) oraz niewielką duszność. U 14% objawowych pacjentów występuje **ciężki przebieg** choroby z zajęciem ponad 50% miąższu płuc, z objawami takimi jak: znaczna duszność spoczynkowa, przyśpieszony oddech (>29 oddechów na minutę), saturacja poniżej 94% i wskaźnik PiO_2/FiO_2 poniżej 300. Pozostałe 6% pacjentów ma **przebieg krytyczny z ARDS**, wstrząsem septycznym i niewydolnością wielonarządową. Wyżej wymienionym objawom mogą towarzyszyć dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, które dotyczą niemalże połowy chorych. Najczęściej jest to jadłowstręt, który można tłumaczyć złym samopoczuciem i gorączką. Biegunka występuje u 2-14% pacjentów, a wymioty u maksymalnie 5% chorych. Nie jest znany odsetek osób przechodzących zakażenie bezobjawowo. Szacuje się, że dotyczy to nawet 30,8% zakażonych, choć może się okazać, że będzie takich osób znacznie więcej. Dane dotyczące śmiertelności z powodu COVID-19 różnią się w zależności od kraju i mogą wynikać m.in. z wielkości testowanej populacji. Testując większą liczbę osób wykrywamy więcej osób bezobjawowych

i skąpoobjawowych, zmniejszając w ten sposób odsetek przypadków zakończonych zgonem. I tak w przypadku Włoch odsetek zgonów sięga 10%, podczas gdy w Niemczech wynosi około 0,55%.

W badaniach dodatkowych często stwierdza się leukopenię z limfopenią, podwyższony poziom LDH i CK, a u 50% podwyższone stężenie enzymów wątrobowych i markerów sercowych, co wskazuje na uszkodzenie tych narządów w przebiegu infekcji. CRP jest nieznacznie podwyższone.

BIBLIOGRAFIA:

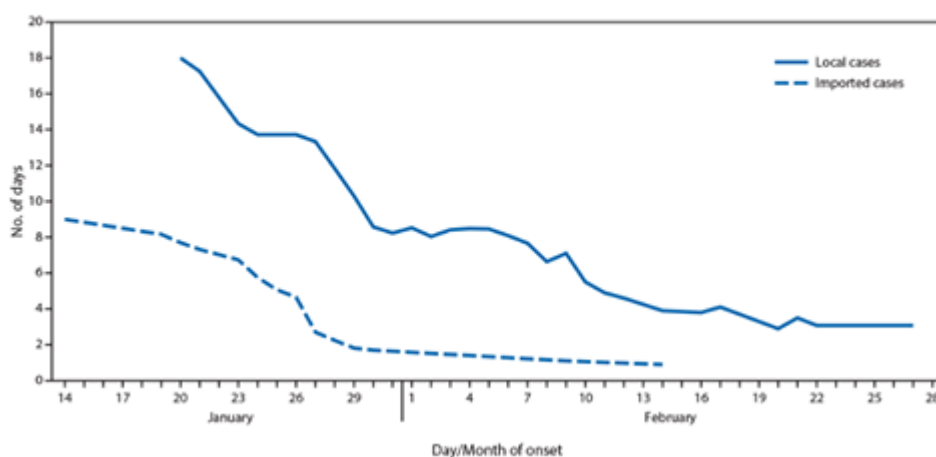
1. Center for Disease Control and Prevention, 2020, *Coronavirus Disease 2019 – symptoms*, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html> [dostęp z dnia 20.03.2020r.).
2. European Center for Disease Control and Prevention, 2020, *Q&A on COVID-19*, <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china/questions-answers> [dostęp z dnia 20.03.2020r.).
3. He F., Deng Y., Li W., „*Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): What we know?*”, *Journal of Medical Virology*, 2020.
4. Baud D., Qi X., Nielsen-Saines K. i inni, „*Real estimates of mortality following COVID-19 infection*”, *The Lancet*, 2020.
5. Nishiura H., Tetsuro K., Suzuki A. i inni, „*Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections(COVID-19)*”, *International Journal of Infectious Diseases*, 2020.
6. Szczepanek M., Rymer W., Bagińska A., *Medycyna praktyczna*, 2020 „*Objawy ze strony przewodu pokarmowego w zakażeniu SARS-CoV-2*” <https://www.mp.pl/gastrologia/przegladbadań/230442,objawy-ze-strony-przewodu-pokarmowego-w-zakazeniu-sars-cov-2> [dostęp z dnia 20.03.2020r.).
7. European Center for Disease Control and Prevention, 2020, *Disease background of COVID-19* <https://www.ecdc.europa.eu/en/2019-ncov-background-disease> [dostęp z dnia 23.03.2020r.).

DIAGNOSTYKA

Katarzyna Sokołowska

Diagnostyka COVID-19 jest ogromnym wyzwaniem dla lekarzy na całym świecie i jest to głównie spowodowane małą specyficnością objawów, które mogą być łatwo przypisane innym infekcjom układu oddechowego – np. grypie, przeziębieniu, bakteryjnemu zapaleniu płuc czy też wirusowemu zapaleniu oskrzeli. Z tego powodu postawienie rozpoznania jest często opóźnione, co wiąże się również z późniejszym wprowadzeniem kwarantanny i trudniejszym opanowaniem ogniska zakażenia. Na podstawie danych np. z Chin, Korei Południowej czy Singapuru widać, że kluczową rolę w zatrzymaniu epidemii odgrywa szybka diagnostyka. Na poniższym wykresie przedstawiony jest czas od początku objawów do izolacji pacjentów w Singapurze, który znacząco spadł w ciągu miesiąca - miało to też swoje przełożenie w słumieniu epidemii.

FIGURE 2. Interval from symptom onset to isolation or hospitalization (7-day moving average), of coronavirus disease 2019 (COVID-19 cases) (N = 100), by importation status — Singapore, January 14–February 28, 2020



Rys. 6

Źródło: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6911e1.htm>

U kogo powinno się podejrzewać COVID-19 i wdrożyć dalszą diagnostykę?

Choroba ta powinna być w pierwszej kolejności podejrzewana u pacjentów z **ostrą infekcją dróg oddechowych o nagłym początku**, u których obserwuje się co najmniej jeden z wymienionych objawów:

- **gorączkę** (powyżej 38°C), ale również możliwy jest **stan podgorączkowy** – zalecenia CDC mówią, że gorączka może być subiektywna lub potwierdzona.
- **kaszel** – w znacznej większości przypadków mówi się o kaszlu suchym.
- **duszność**

W kierunku COVID-19 powinien też być diagnozowany każdy pacjent, u którego występuje **zapalenie płuc o niejasnej etiologii**.

Prawdopodobieństwo choroby wzrasta również wśród osób, które:

- 1) **miały bliski kontakt z potwierdzonym lub prawdopodobnym przypadkiem COVID-19** w ciągu ostatnich 14 dni. Za bliski kontakt można uznać przebywanie w odległości mniejszej niż 2 metry przez czas >15 minut od osoby potencjalnie zakażonej lub bezpośredni kontakt z wydzielinami chorego, przy braku środków ochrony indywidualnej (maseczka, rękawiczki itp.). **Brak kontaktu chorego z potwierdzonym lub prawdopodobnym przypadkiem COVID-19 nie powinien jednak zwalniać z obowiązku przeprowadzenia diagnostyki w kierunku tej choroby.**
- 2) **podróżowały do regionów, w których odnotowano zachorowania COVID-19 w ostatnich 14 dniach, licząc od początku choroby.** Należy tutaj jednak podkreślić, że **w chwili obecnej wywiad epidemiologiczny dotyczący regionów ma już drugorzędne znaczenie** z uwagi na znaczne rozprzestrzenienie się wirusa w Polsce oraz dużą liczbę potwierdzonych przypadków.
- 3) **są w ciężkim stanie** wymagającym hospitalizacji przy braku innej etiologii mogącej tłumaczyć obraz kliniczny.

W pierwszej kolejności powinni zostać zbadani chorzy będący w grupie wysokiego ryzyka (osoby starsze, cierpiące na choroby przewlekłe, o obniżonej odporności), oraz gdy spełniony jest przynajmniej jeden z wymienionych warunków: $T > 38\text{ }^{\circ}\text{C}$, liczba oddechów $> 20/\text{min}$; $\text{SaO}_2 < 95\%$.

Jeśli dostęp do testów jest ograniczony, osoby z podejrzeniem COVID-19 o łagodnym przebiegu mogą zostać w domu bez wykonania testu. Wiąże się to z rygorystyczną kwarantanną, ograniczeniem kontaktu z innymi osobami do minimum oraz częstym myciem i dezynfekcją rąk. Zakończenie izolacji może być brane pod uwagę dopiero, gdy miną 72 godziny od poprawy stanu klinicznego, który definiowany jest przez brak gorączki (bez użycia środków przeciwgorączkowych) oraz ustąpienie objawów ze strony układu oddechowego (kaszel, duszność).

Testy RT-PCR

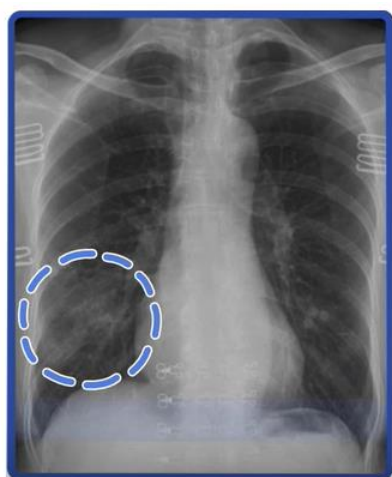
Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) to reakcja łańcuchowa polimerazy, w której pierwszy etap jest przeprowadzany przez odwrotną transkryptazę, a za matrycę służy cząsteczka RNA. Jest to test wykrywający fragmenty genowe wirusa, który stał się złotym standardem w rozpoznawaniu zakażenia. Z powodu wysokiej swoistości badania, **dodatni wynik potwierdza obecność choroby**. Na początku epidemii RT-PCR wykazywał niską czułość, jednak aktualnie wykonywane testy charakteryzują się czułością do 95%. Do badania zalecane jest pobranie wymazu z nosowej części gardła lub jamy ustno-gardłowej. W rzadszych przypadkach mogą zostać pobrane materiały z dolnych dróg oddechowych - plwocina pacjenta (jeśli kaszel jest produktywny), aspirat przetchawiczy lub popłuczyny pęcherzykowo-oskrzelowe. Mają one większe znaczenie diagnostyczne (częściej prowadzą do dodatnich wyników). Nie zaleca się jednak zmuszania pacjenta do wykrztuszania plwociny, kiedy nie jest ona łatwo dostępna – może to doprowadzić do większego rozprzestrzenienia wirusów w aerozolu.

Jest kwestią sporną, czy w przypadku wyniku ujemnego i nadal dużego podejrzenia COVID-19 powinno się ponowić test. Mimo, że CDC zaleca dodatkowe badanie, to Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych odradza takie postępowanie, aby szybciej zapewnić test innym pacjentom. Ponowne pobranie dwóch próbek (w odstępie co najmniej 24h) jest za to rekomendowane przed wypisem ze szpitala po ustąpieniu objawów chorobowych. Dokładne wytyczne są omówione w części materiałów dotyczącej leczenia.

Badania obrazowe

W licznych opracowaniach dowiedziono, że zmiany radiologiczne płuc często wyprzedzają pojawienie się objawów klinicznych. W związku z tym zaleca się wczesne przeprowadzenie badań obrazowych u osób z podejrzeniem COVID-19.

Badanie RTG cechuje się małą swoistością i czułością – często prowadzi do wyników fałszywie ujemnych. W przypadku podejrzenia zapalenia płuc jest to jednak standardowo przeprowadzane badanie, które już wtedy może naprowadzić na chorobę COVID-19. Występują u tych osób zacienienia typu „mlecznego szkła”, czyli obszary mglistego, szarego zabarwienia płuc. Są one spowodowane zalegającym płynem w pęcherzykach płucnych.



https://www.youtube.com/watch?v=g9jEk_gi_g

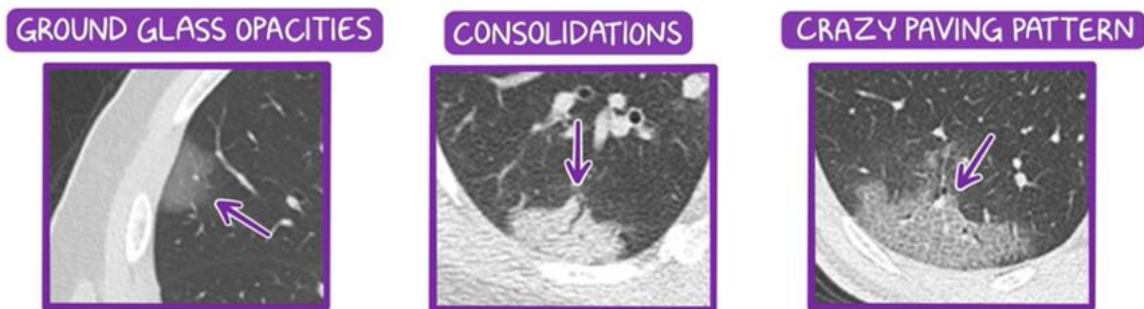


Zmiany typu „mlecznego szkła” w RTG oraz TK.

Rys. 7

Źródło: https://www.youtube.com/watch?v=g9jEk_gi_g

W badaniu TK można z większą dokładnością niż w RTG zobaczyć zmiany typu „mlecznego szkła”. W cięższych przypadkach może też dojść do całkowitego zagęszczenia tkanki płucnej z powodu nacieku – konsolidacji, co tworzy czasem wygląd mozaiki („crazy paving pattern”). Zmiany te występują zazwyczaj symetrycznie (co nie dotyczy dużej części łagodnie przebiegających przypadków) oraz zajmują dolne płaty i części obwodowe płuc. Rzadko zdarza się nagromadzenie płynu w jamie opłucnowej – jeśli taka zmiana jest widoczna, należy w pierwszej kolejności podejrzewać przyczynę bakteryjną zapalenia płuc lub niewydolność serca.



Rys. 8 Zmiany w TK charakterystyczne dla COVID-19. Kolejno: zmiany typu „mlecznego szkła”, konsolidacyjne, zmiany o układzie mozaikowym

https://www.youtube.com/watch?v=g9jEk_gi_g

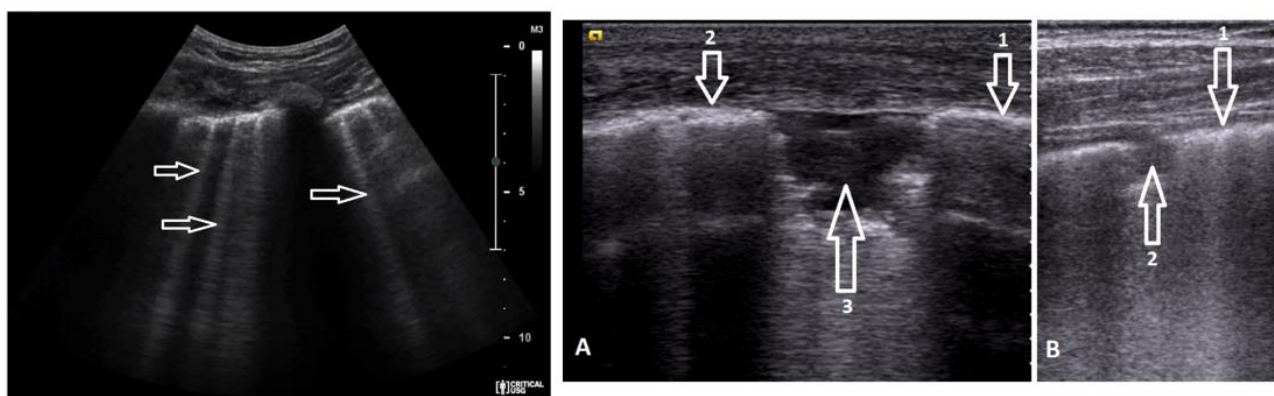
Rzadko też dochodzi do powiększenia węzłów chłonnych wnek płuc oraz powstawania jam w płucach. Badanie TK charakteryzuje się wysoką czułością (sięgającą 97%), ale niską swoistością (25%) – **może być ono więc używane do wykluczania zapalenia płuc** wywołanego przez SARS-CoV-2. Na początku trwania epidemii, z powodu małej czułości testów RT-PCR, zalecano częstsze wykonywanie TK. Obecnie jednak jest rekomendowane tylko w przypadku małej dostępności testów genetycznych lub w celu oceny stanu płuc pacjenta i monitorowaniu go – ciężkość choroby jest proporcjonalna do nasilenia zmian w obrazie TK.

W związku z tym, że TK może być trudno dostępnym badaniem dla pacjentów w ciężkim stanie, a transport może się wiązać z rozprzestrzenianiem wirusa w szpitalu, **badanie USG** może okazać się wiarygodną alternatywą. Jest o wiele tańsze, nie naraża pacjenta na promieniowanie oraz można je przeprowadzić przy łóżku pacjenta. W poniższej tabeli wyróżniono najbardziej charakterystyczne zmiany obserwowane u pacjentów z COVID-19. Artefakty linii B to pionowe, hyperechogeniczne (białe) linie, które powstają na linii opłucnej i biegną do końca ekranu niezależnie od ustawień głębokości. Pozostałe zmiany zostały przedstawione na zdjęciach poniżej.

Tabela 1 - zmiany opisywane w TK płuc i odpowiadający im obraz USG	
TK klatki piersiowej	USG płuc
Pogrubienie opłucnej	Pogrubienie linii opłucnej
Zmiany o typie mlecznej szyby	Linie B (wielogniskowo, pojedyncze lub zlewające się)
Naciek tkanki płucnej	Zlewające się linie B
Konsolidacje podopłucnowe	Niewielkie konsolidacje
Konsolidacje obejmujące cały płat	Konsolidacje obejmujące płat lub jego część (<i>translobular, non-translobular</i>)
Zajęcie więcej niż dwóch płatów	Zmiany obserwowane w wielu płatach płuc
Na samym początku zmiany atypowe lub ich brak. Następnie rozproszone drobne zmiany z progresją do zmian o typie mlecznego szkła. Wraz z czasem trwania choroby narastanie konsolidacji.	Na początku choroby i w łagodnych przypadkach dominują pojedyncze linie B. Zespół pęcherzykowo-śródmiąższowy rozwija się z czasem i występuje u krytycznie chorych pacjentów. Linie A można zaobserwować w fazie zdrowienia. Zgrubienie linii opłucnej z nieregularnymi liniami B sugeruje zmiany włókniejące.

Tab. 3 Źródło: Medycyna Praktyczna

Ograniczeniem tego badania jest jednak trudność wizualizacji głębszych partii płuc, więc jeśli występuje podejrzenie zajęcia tych części, należy wykonać TK.



Artefakty linii B (strzałki).

Źródło: Critical USG

A) 1. Prawidłowej grubości linia opłucnej, 2. Odcinkowe pogrubienie linii opłucnej, 3.

Konsolidacja

B) 1. Odcinkowe pogrubienie linii opłucnej, 2. Konsolidacja

Rys. 9

Źródło: Clinical USG

Testowanie w kierunku innych czynników etiologicznych

W wielu przypadkach konieczna jest diagnostyka w kierunku innych chorób powodujących podobne objawy. Chorzy mogą być równocześnie zakażeni SARS-CoV-2 i innymi patogenami, więc dodatni wynik wskazujący na inny patogen nie powinien wykluczać COVID-19 (i vice versa). Ma to szczególne znaczenie przy podejrzeniu sepsy, gdzie szybka diagnostyka w kierunku innych drobnoustrojów oraz wprowadzenie antybiotykoterapii, może przesądzić o rokowaniu.

Badania serologiczne w COVID-19

Konsultant krajowa w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej prof. dr hab. n. med. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat nie zaleca stosowania obecnie dostępnych na rynku testów serologicznych w celach diagnostycznych. Swoją opinię tłumaczy brakiem danych na temat m.in. dynamiki odpowiedzi immunologicznej oraz wartości diagnostycznej (czułości, swoistości) tych testów. Jednocześnie podkreśla, że tylko zastosowanie metod molekularnych (RT-PCR) pozwala na spełnienie laboratoryjnego kryterium potwierdzenia przypadku COVID-19. CDC obecnie zajmuje się jednak opracowaniem testu serologicznego, który mógłby być użyty w **dochodzeniach epidemiologicznych** i w **diagnostyce**

retrospektywnej zakażeń COVID-19. Mógłby on wykryć przeciwciała IgM/IgG u osób zdrowych, które wcześniej przeszły chorobę objawowo lub bezobjawowo.

BIBLIOGRAFIA:

1. Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, 2020, *Postępowanie*, <<http://www.pteilchz.org.pl/informacje/postepowanie/>>, data dostępu: 20.03.2020.
2. CDC, 2020, *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Evaluating and Testing Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*, <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/clinical-criteria.html>>, data dostępu: 20.03.2020.
3. Węgrzyn K., et.al., 2020, *Zastosowanie ultrasonografii w zapaleniu płuc wywołanym przez SARS-CoV-2*, <<https://www.mp.pl/covid19/zalecenia/229747,algorytm-postepowania-diagnostycznego-w-przypadku-osob-zakazonych-podejrzanych-o-zakazenie-sars-cov-2>>, data dostępu: 20.03.2020.
4. Critical USG, 2020, *ULTRASONOGRAFIA PŁUC U PACJENTÓW Z COVID-19 – praktyczny przewodnik dla lekarzy*, <https://criticalusg.org/2020/03/17/ultrasonografia-pluc-u-pacjentow-z-covid-19-praktyczny-przewodnik-dla-lekarzy/?fbclid=IwAR20ltFBmRASafes6Av04O2q1HIH0n5nVMDjuLF-xKpuHjcS2GvAfCSh00U#prawid%C5%82owy_obraz>, data dostępu: 20.03.2020.
5. Peng, Q., Wang, X. & Zhang, L, *Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic, Intensive Care Med*, 2020.
6. McIntosh K., 2020, *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*, <<https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19>>, data dostępu: 20.03.2020.
7. Dzierżanowska-Fangrat K., (Pismo do Prezes Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych Aliny Niewiadomskiej), <https://nil.org.pl/uploaded_files/art_1584539706_kidl-opinia-szybkie-testy-dgn-sars-cov-2-002.pdf>, data dostępu: 23.03.2020.

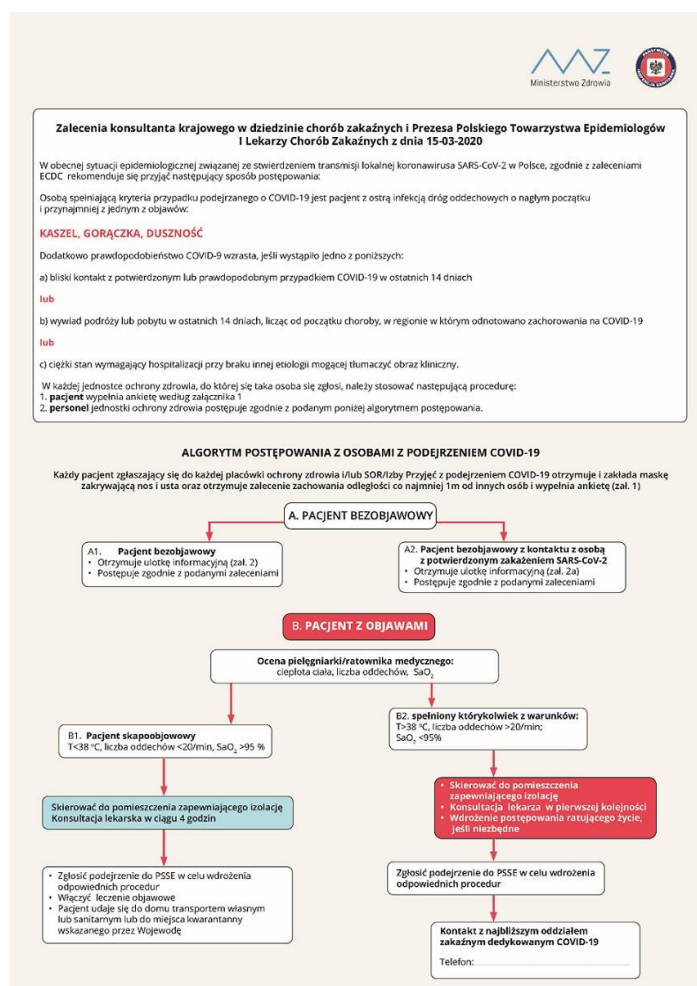
LECZENIE

Klaudia Radziejewska, Jan Bieniasz

Dotychczas nie opracowano skutecznego leku działającego specyficznie przeciwko SARS-CoV-2. Strategia terapii leczenia COVID-19 opiera się głównie na leczeniu objawowym, zastosowaniu tlenoterapii, konserwatywnej terapii płynowej oraz użyciu antybiotyków o szerokim spektrum w celu zwalczania wtórnych infekcji bakteryjnych.

Postępowanie medyczne w przypadku podejrzenia zakażenia wirusem SARS-CoV-2

Przy podejrzeniu COVID-19 u pacjenta, w zależności od jego objawów należy wdrożyć odpowiednie postępowanie, zgodnie z zaleceniami konsultanta krajowego w dziedzinie chorób zakaźnych i Prezesa Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych z dn. 15-03-2020(Rys.12).



Rys. 10 Zalecenia konsultanta krajowego w dziedzinie chorób zakaźnych i Prezesa Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych z dn. 15-03-2020.

Środowisko lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej podniosło kwestię trudności zrealizowania ich w realiach POZ i w warunkach obecnego poziomu dostępności środków ochronnych. Według Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce rola poradni POZ powinna sprowadzać się do udzielania teleporad, a pacjenci z podejrzeniem COVID-19 powinni zgłaszać się do miejsc mających odpowiednie możliwości zabezpieczenia personelu i wykonania testów, czyli oddziałów zakaźnych dedykowanych COVID-19. Istotnym jest poinformowanie pacjentów o objawach mogących wskazywać na pogorszenie stanu chorobowego oraz podanie informacji, gdzie pacjent powinien się kierować w razie ich wystąpienia. W opinii KLRwP pacjenci skąpoobjawowi powinni zostawać w samoizolacji i w razie pogorszenia zgłaszać się do tych samych oddziałów.

Postępowanie medyczne w łagodnych przypadkach COVID-19 : leczenie objawowe i monitorowanie pacjenta

Zgodnie z rekomendacjami WHO z dnia 13 marca 2020, w leczeniu łagodnych przypadków COVID-19, powinno się zastosować leczenie objawowe (np. leki przeciwgorączkowe) i monitorowanie pacjenta. Pacjenci z tej grupy nie wymagają hospitalizacji, zaleca się jednak izolację i samoobserwację, a w przypadku pogorszenia stanu chorego kontakt z odpowiednimi jednostkami systemu ochrony zdrowia. Istotnym jest poinformowanie pacjentów o objawach mogących wskazywać na pogorszenie stanu chorobowego oraz podać informację gdzie pacjent powinien się kierować w razie ich wystąpienia.

Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych i Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób zakaźnych dotyczących postępowania z chorymi zakażonymi SARS-CoV-2, nie wymagającymi hospitalizacji z dnia 19.03.2020:

- „1) Przed wypisaniem należy ustalić z pacjentem miejsce izolacji,
- 2) Pacjent zostaje wypisany z B34.2 – „inne zakażenia koronawirusowe”, ze zwolnieniem z pracy na przynajmniej 14 dni.
- 3) Jeśli pacjent ma możliwość izolacji w warunkach domowych należy powiadomić Sanepid i przewieźć do miejsca zamieszkania dedykowanym środkiem transportu.
- 4) Jeśli pacjent nie ma możliwości izolacji domowej należy przewieźć pacjenta do wyznaczonego miejsca izolacji.

5) Za ustanowienie miejsca izolacji pozadomowej odpowiada Sanepid lub Wojewódzkie Centrum Zarządzania Kryzysowego.

6) Po upływie 10-12 (u dzieci do 14) dni od wystąpienia objawów, a w przypadku pacjentów bezobjawowych po upływie 10-12 (u dzieci do 14) dni od pobrania wymazu wykazującego po raz pierwszy zakażenie, Sanepid pobiera wymazy kontrolne w miejscu izolacji.

7) W przypadku wyniku ujemnego pierwszego badania kontrolnego, wykonuje się drugie badanie kontrolne po przynajmniej 24 godzinach.

8) Po uzyskaniu dwukrotnego wyniku ujemnego (punkty 6 i 7) pacjenta można zwolnić z izolacji, jednocześnie zalecając konieczność zachowania szczególnej higieny rąk przez przynajmniej 7 dni, licząc od ostatniego wyniku ujemnego, ze względu na dłuższe utrzymywanie się wirusa w kale.

9) Jeśli którykolwiek z wyników badania kontrolnego jest dodatni należy powtarzać badania w odstępach 7 dniowych do uzyskania negatywizacji, po czym należy postępować zgodnie z punktami 7 i 8.”

Aktualizacja 21 marca 2020 : „WHO opublikowało nowy kod dla COVID-19 acute respiratory disease – U07.1.Należy korzystać z niego gdy pojawi się w naszych systemach”

Postępowanie medyczne w ciężkich przypadkach COVID-19: tlenoterapia, monitorowanie, leczenie koinfekcji

W leczeniu ciężkich przypadków COVID-19 rekomendacje WHO z dnia 13 marca 2020 obejmują przede wszystkim natychmiastowe podanie tlenu pacjentom z SARI (severe acute respiratory infection), niewydolnością oddechową, hipoksemią lub we wstrząsie. Dokładne zalecenia postępowania w przypadku ciężkiego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 przedstawiono w **Tabeli 4**.

Tab. 4 Rekomendacje postępowania w przypadku ciężkiego przebiegu zakażenia z dnia 13 marca 2020

Ciężki przebieg	
Tlenoterapia i monitorowanie	Leczenie koinfekcji
Natychmiastowe podanie O ₂ (utrzymywanie SpO ₂ ≥ 94%) pacjentom z SARI, niewydolnością oddechową, hipoksemią lub we wstrząsie	Empiryczne leczenie przeciwdrobnoustrojowe, przeciw patogenom powodującym SARI (severe acute respiratory infection) tak szybko jak możliwe, najlepiej w ciągu 1 godziny od zdiagnozowania sepsy.
Dorośli z objawami alarmującymi*: <u>początek terapii</u> : podawać O ₂ 5L/min i utrzymywać poziom przepływu tak, aby SpO ₂ ≥ 93% podczas resuscytacji <u>lub jeśli w stanie krytycznym</u> : użyć maski tlenowej z workiem rezerwuarowym i utrzymywać przepływ na poziomie 10-15 L/min <u>pacjent stabilny</u> : utrzymywanie SpO ₂ ≥ 90% oraz SpO ₂ ≥ 92-95% u pacjentek ciężarnych	Mimo podejrzenia wystąpienia COVID-19 u pacjenta należy zastosować właściwą terapię empiryczną w przeciągu 1 h od stwierdzenia sepsy. Dobór terapii powinien opierać się na diagnozie klinicznej (pozaszpitalne zapalenie płuc, szpitalne zapalenie płuc, sepsa).
Dzieci z objawami alarmującymi*: Podczas resuscytacji dążyć do SpO ₂ ≥ 94%, w innych wypadkach dążyć do SpO ₂ ≥ 90%	Po otrzymaniu wyników badań mikrobiologicznych należy zmienić terapię z empirycznej na celowaną.
*Objawy alarmujące: <ul style="list-style-type: none"> • Upośledzony oddech lub jego brak, • Ciężka niewydolność oddechowa, • sinica centralna, • wstrząs, • śpiączka • konwulsje 	U pacjentów ze stwierdzoną grypą lub z wysokim ryzykiem wstąpienia ciężkiego przebiegu powinna zostać wzięta pod uwagę empiryczna terapia z inhibitorami neuraminidazy.

Postępowanie medyczne w leczeniu krytycznych przypadków COVID-19: zapobieganie wystąpienia komplikacji wg rekomendacji WHO z dnia 13 marca 2020

Tabela 5. Leczenie krytycznych przypadków COVID-19 : zapobieganie wystąpieniu komplikacji wg rekomendacji WHO z dnia 13 marca 2020

Oczekiwany wynik	Działanie
Zmniejszenie liczby dni inwazyjnej wentylacji mechanicznej	<ul style="list-style-type: none"> • Odzwyczajanie pacjenta od wentylacji mechanicznej z użyciem odpowiednich protokołów z dzienną oceną gotowości do powrotu do spontanicznego oddechu • Zminimalizowanie ciągłej lub przerywanej sedacji, dążenie do lekkiej sedacji (chyba, że przeciwwskazane) lub codzienne przerywanie ciągłego wlewu środków sedatywnych
Zmniejszenie częstości występowania zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną (VAP)	<ul style="list-style-type: none"> • Preferowana intubacja dotchawicza u nastolatków i dorosłych • Utrzymywanie pacjenta w pozycji półleżącej (kąt nachylenia łóżka 30°-45°) • Używanie zamkniętych układów ssących • Stosowanie nowych obwodów respiratora dla każdego pacjenta, w trakcie wentylacji zmiana obwodu powinna nastąpić kiedy jest zanieczyszczony lub uległ uszkodzeniu, jednak nie należy wykonywać tego rutynowo. • Zmiana wymienników ciepła i wilgoci w przypadku ich nieprawidłowego działania lub co 5-7 dni
Zmniejszenie częstości występowania żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej	<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie profilaktyki farmakologicznej (heparyny drobnocząsteczkowej [preferowana jeśli dostępna] lub heparyny 5000 j. s.c. dwa razy dziennie) u nastolatków i dorosłych jeśli nie występują przeciwwskazania. W przypadku występowania przeciwwskazań, stosowanie profilaktyki mechanicznej (urządzeń do przerywanego ucisku mechanicznego)
Zmniejszenie częstości występowania zakażeń związanych z zastosowaniem cewnika naczyniowego	<ul style="list-style-type: none"> • Użycie listy kontrolnej z uzupełnieniem zweryfikowanym przez obserwatora w czasie rzeczywistym w celu przypomnienia o każdym kroku potrzebnym do jałowego wprowadzenia cewnika naczyniowego oraz jako codziennego przypomnienia o usunięciu cewnika, jeżeli nie jest już potrzebny.
Zmniejszenie częstości występowania odleżyn	<ul style="list-style-type: none"> • Zmieniać pozycję pacjenta co 2 h
Zmniejszenie częstości występowania owrzodzeń układu pokarmowego oraz krwawień układu pokarmowego	<ul style="list-style-type: none"> • Wczesne wprowadzenie żywienia enteralnego (w ciągu 24-48 h od przyjęcia) • U pacjentów z czynnikami ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego należy stosować blokery receptora histaminowego-2 lub inhibitory pompy protonowej. Do czynników ryzyka wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego należą: <ul style="list-style-type: none"> ○ wentylacja mechaniczna przez ≥ 48 godzin, ○ koagulopatia, ○ leczenie nerkozastępcze, ○ choroby wątroby, ○ wiele chorób współistniejących ○ wysoki wskaźnik w skali SOFA.
Zmniejszenie częstości występowania osłabienia nabytego na oddziale intensywnej terapii	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywna mobilizacja pacjenta na wczesnym etapie choroby, wtedy kiedy jest to dla niego bezpieczne

Substancje o potencjale terapeutycznym w leczeniu COVID-19

Istnieje kilka substancji z potencjalnie terapeutycznym działaniem w leczeniu COVID-19, należy jednak pamiętać, że w większości zostały one zbadane w badaniach obserwacyjnych, są stosowane w oparciu o dowody *in vitro* lub dane ekstrapolowane. Nie ma wystarczających danych, popartych wynikami kontrolowanych badań, potwierdzających stosowanie któregokolwiek z tych leków w leczeniu zakażenia wywołanego przez SARS-CoV-2, a ich skuteczność oraz mechanizm działania wobec COVID-19 nie jest poznany. Do tych substancji należą:

Chlorochina lub hydroksychlorochina – stosowane w terapii malarii, a także w reumatologii. Niedawno zostały zgłoszone jako potencjalne leki przeciwwirusowe o szerokim spektrum działania. Obie te substancje hamują rozwój infekcji SARS-CoV-2 *in vivo*. Udowodniono, że chlorochina blokuje postęp infekcji wirusowej poprzez podwyższanie wartości endosomalnego pH, potrzebnego do wniknięcia wirusa do komórki, a także zakłóca glikozylację receptorów komórkowych SARS-CoV. Z posiadanej na ten moment wiedzy, można wywnioskować, że hydroksychlorochina może mieć silniejsze działanie przeciwwirusowe. Stosowanie chlorochiny jest uwzględnione w wytycznych dotyczących leczenia opracowanych przez Chińską Narodową Komisję Zdrowia i podobno wiązało się ze zmniejszeniem progresji choroby i skróceniem czasu trwania objawów. Zaletami chlorochiny są jej dostępność oraz niska cena.

„Zalecenie Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych dotyczące stosowania preparatu Chloroquini phosphas w zakażeniach SARS-CoV-2:

W związku z zarejestrowaniem w Polsce Chloroquini phosphas (Arechin) do leczenia wspomagającego zakażenia SARS-CoV-2, jako jedyne aktualnie leku w tym wskazaniu, zalecamy jego stosowanie **wyłącznie w warunkach szpitalnych** w dawce 250-500mg 2 x dziennie (500-1000mg na dobę) przez 7-10 dni, **nie dłużej niż 10 dni**. Ze względu na nieznaną częstość działań niepożądanych należy zwracać szczególną uwagę na możliwość ich wystąpienia **„Zalecenie Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych dotyczące stosowania preparatu Chloroquini phosphas w zakażeniach SARS-CoV-2:**

W związku z zarejestrowaniem w Polsce Chloroquini phosphas (Arechin) do leczenia wspomagającego zakażenia SARS-CoV-2, jako jedyne aktualnie leku w tym wskazaniu, zalecamy jego stosowanie **wyłącznie w warunkach szpitalnych** w dawce 250-500mg 2 x dziennie (500-1000mg na dobę) przez 7-10 dni, **nie dłużej niż 10 dni**. Ze względu na nieznaną częstość działań

niepożądanych należy zwracać szczególną uwagę na możliwość ich wystąpienia w układzie krwiotwórczym, nerwowym, wzroku, hipotonię, hipoglikemię oraz innych wymienionych w ChPL. Ze względu na nieznaną mechanizm działania i charakter interakcji z innymi lekami wydaje się celowe stosowanie leku u chorych z łagodnym i umiarkowanym przebiegiem COVID-19 w celu zapobiegania progresji choroby.”

Opisane wyżej objawy niepożądane mogą wystąpić raczej w przypadku dłuższego niż 10 dni czasu stosowania preparatu, co prowadzi do wniosku, że stosowanie Arechinu w tak krótkiej terapii jest bezpieczne.

Remdesiwir - jest nowym analogiem adenozy, wykazał aktywność przeciwwirusową wobec wielu wariantów wirusa Ebola. Dzięki skutecznemu zmniejszeniu wirerii płuc w zakażeniach SARS-CoV, silnej aktywności przeciwwirusowej przeciwko SARS-CoV-2, akceptowalnemu profilowi bezpieczeństwa pozajelitowej terapii remdesiwirem w dwóch przypadkach, skuteczność remdesiwiru w COVID-19 jest wysoce prawdopodobna. Aktualnie prowadzonych jest kilka randomizowanych badań mogących otworzyć okno dla skutecznej terapii przeciwwirusowej w leczeniu umiarkowanych i ciężkich przypadków COVID-19. Proponowana dawka w prowadzonych badaniach to 200mg w dawce nasycającej w 1 dobie przyjmowania, później 100mg 1x/ dobę przez kolejne 9 dni.

Fawipirawir – jest nowym, zależnym od RNA inhibitorem polimerazy RNA (RdRp), aktywnym wobec wielu wirusów: grypy, flawiwirusów, norowirusów i innych wirusów RNA. W badaniu klinicznym obejmującym 80 chorych, które rozpoczęto 14 lutego 2020 w Shenzhen, okazał się bardziej skuteczny i bezpieczny niż lopinawir/rytonawir.

Arbidol - jest lekiem przeciwwirusowym o szerokim spektrum działania, dotychczas głównie stosowanym w leczeniu zakażeń górnych dróg oddechowych wywołanych przez wirusy grypy A i B. W ostatnich latach wiele badań wykazało jego skuteczność zarówno przeciwko SARS-CoV, jak i MERS-CoV. Chlorowodorek arbidolu może blokować replikację wirusa poprzez hamowanie fuzji błony lipidowej wirusa z komórkami gospodarza. Arbidol może skutecznie hamować koronawirusy, a także znacząco hamować patologiczne działanie wirusa na komórki.

Tocilizumab - wytyczne terapeutyczne chińskiej Narodowej Komisji Zdrowia obejmują podawanie tego inhibitora IL-6 pacjentom z ciężkim COVID-19 i podwyższonym stężeniem IL-6. Trwają badania kliniczne mające potwierdzić lub wykluczyć jego skuteczne działanie.

Lopinawir + rytonawir – inhibitory proteazy HIV. W randomizowanej próbie klinicznej leczenia COVID-19 lopinawirem-rytonawirem, nie wykazano istotnej różnicy w czasie potrzebnym do poprawy stanu pacjenta, a odsetek pacjentów z wykrywalnym wirusowym RNA w różnych punktach czasowych jak i śmiertelność w ciągu 28 dni, była podobna w grupie badawczej i kontrolnej. W zmodyfikowanej analizie podanie lopinawiru-rytonawiru doprowadziło do skrócenia mediany czasu potrzebnego do klinicznej poprawy stanu chorego jedynie o 1 dzień w porównaniu do grupy kontrolnej. Pacjenci z grupy leczonych lopinawirem-rytonawirem częściej zgłaszali dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Ponadto stwierdzono, że liczba pacjentów leczonych lopinawirem-rytonawirem, u których wystąpiły poważne powikłania (ostre uszkodzenie nerek i zakażenia wtórne), lub którzy wymagali nieinwazyjnej lub inwazyjnej wentylacji mechanicznej z powodu niewydolności oddechowej, była mniejsza niż u osób w próbie kontrolnej. Poczynione obserwacje są jednak hipotetyczne i wymagają dodatkowych badań w celu ustalenia, czy leczenie lopinawirem-rytonawirem w określonym stadium choroby może zmniejszyć niektóre powikłania w COVID-19. W związku z powyższymi skuteczność tych substancji w leczeniu COVID-19 poddaje się w wątpliwość.

Darunawir - inhibitor proteazy HIV-1, który selektywnie hamuje rozszczepianie zakodowanych w HIV polilipoprotein Gag-Pol w komórkach zakażonych wirusem, zapobiegając w ten sposób powstawaniu dojrzałych, zakaźnych cząstek wirusa. Skuteczność darunawiru, podobnie jak i innych leków antyretrowirusowych w leczeniu zakażenia SARS-CoV-2 nie została dotychczas potwierdzona.

BIBLIOGRAFIA

1. Gao, Jianjun, Zhenxue Tian, i Xu Yang, 2020, *Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Bioscience trends*, 1-2. <<https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>> dostęp: 20.03.2020.
2. Li, Xiaowei, Manman Geng, Yizhao Peng, Liesu Meng, i Shemin Lu, 2020, *Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. Journal of Pharmaceutical Analysis*. <<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>> dostęp:20.03.2020.

3. Smith, Tim, i Tony Prosser, 2020, *COVID-19 Drug Therapy – Potential Options*, nr Cdc: 19–22, <https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0007/988648/COVID-19-Drug-Therapy_Mar-2020.pdf> dostę:20.03.2020
4. World Health Organization, 2020, *Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected*. *Who*, nr January: 12. <[https://www.who.int/internal-publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/178529/1/WHO_MERS_Clinical_15.1_eng.pdf](https://www.who.int/internal-publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/178529/1/WHO_MERS_Clinical_15.1_eng.pdf)>. dostę:20.03.2020
5. Cao, Wang, Wen, Liu(et al.), 2020, *A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19*, *The New England journal of medicine* , < DOI: 10.1056/NEJMoa2001282>, dostę: 22.03.2020
6. Van Ierssel, Dauby, Bottieau,2020, *Interim clinical guidance for patients suspected of/confirmed with COVID-19 in Belgium*, <https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf> dostę:21.03.2020
7. Wu, Canrong;Liu, Yang;Yang, Yueying2020, *Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods*, *Acta Pharmaceutica Sinica B*, dostę:23.03.2020
8. Raoult D, Hsueh P-R, Stefania S, Rolain J-M, 2020,. *VSI: COVID-19 Therapeutic. Int J Antimicrob Agents*. <doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105937> dostę:23.03.2020
9. Al-Tawfiq JA, Al-Homoud AH, Memish ZA.,2020, *Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19*. *Travel Med Infect Dis. (03)* <doi:<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101615>> dostę 23.03.2020
10. Ko W-C, Rolain J-M, Lee N-Y,2020,. *Arguments in favor of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. Int J Antimicrob Agents*. <doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105933> dostę 23.03.2020
11. UpToDate, 2020,<<https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19#> dostę: 20.03.2020
12. Dong L, Hu S, Gao J. ,2020,*Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. *Drug Discov Ther. 2020;14(1):58–60*. <doi:10.5582/ddt.2020.01012> dostę:23.03.2020
13. WHO, 2020, <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Table_of_therapeutics_Appendix_17022020.pdf?ua=1> dostę: 20.03.2020

14. Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, 2020, <<http://www.pteilchz.org.pl/informacje/postepowanie/?fbclid=IwAR0PEY5d0vr84bo2hxww0h50d5U3OwJO6gYFuIO4UqW5cf5OE6uS5KvHbFA>> dostęp 20.03.2020
15. WHO, 2020, <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>> dostęp 20.03.2020
16. Serwis Rzeczypospolitej Polskiej, 2020, <<https://www.gov.pl/web/koronawirus/porady>>, dostęp:20.03.2020
17. Medycyna Praktyczna, 2020, <<https://www.mp.pl/covid19/covid19-kompendium/229538,chlorochina-zarejestrowana-w-polsce-do-leczenia-covid-19,1>> dostęp:20.03.2020.

PREWENCJA ZAKAŻEŃ PERSONELU MEDYCZNEGO *Igor Moreau*

Do środków ochrony indywidualnej personelu medycznego w kontakcie z pacjentami zakażonymi lub podejrzanymi o zakażenie SARS-CoV-2 należy maseczka chirurgiczna, nieprzemakalny fartuch jednorazowy z długim rękawem, rękawiczki winylowe/lateksowe i celem ochrony oczu- gogle lub przyłbica.

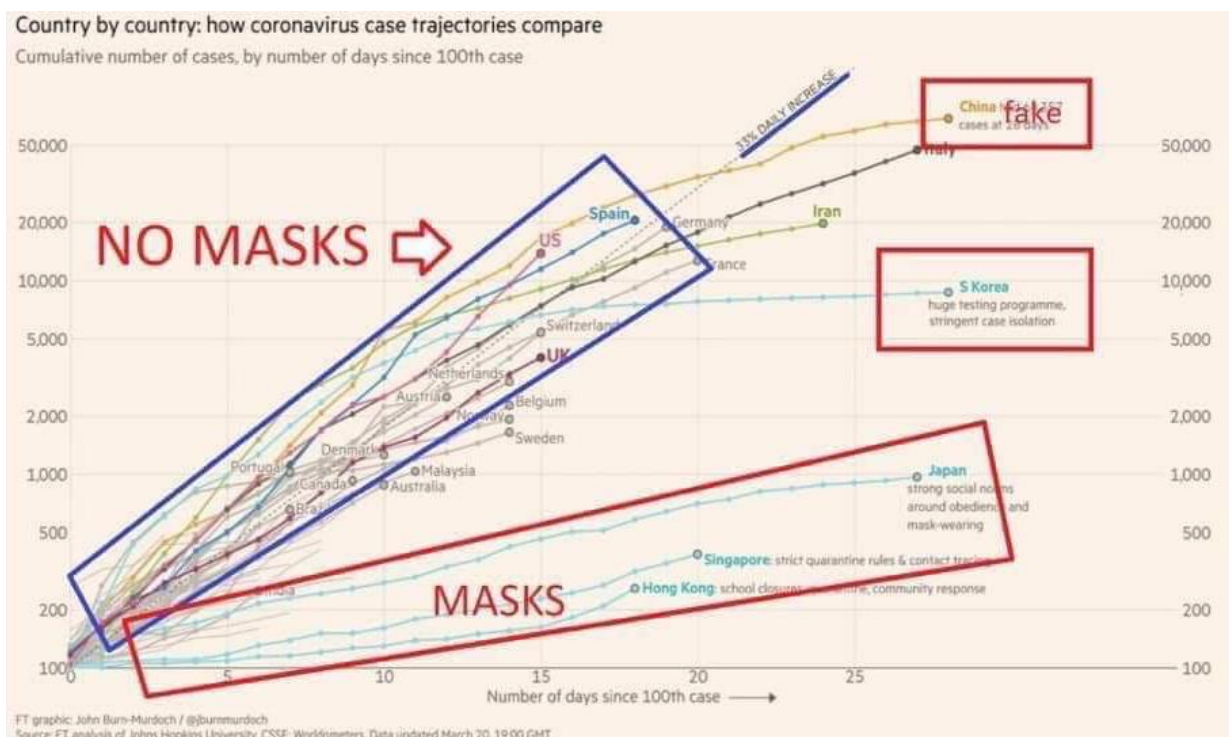
Zwykle maseczki tzw. maseczki chirurgiczne chronią tylko przed dostaniem się wielkocząsteczkowych kropelek zawieszonych na dużych kroplach, zachlapaniem i rozpryskami. Nie filtrują bardzo małych cząsteczek, które powstają np. przy kaszlu i kichaniu. Dodatkowo maski te nie przylegają ściśnię do skóry, co stwarza niebezpieczeństwo aspiracji aerozolu z patogenami z pominięciem filtra maski. Przy procedurach generujących aerozole niezbędne jest stosowanie masek z filtrem N95/FFP2 (Ryc.11) lub N99/FFP3, które filtrują odpowiednio po 95%/99% zanieczyszczeń chemicznych i biologicznych w powietrzu. Przy podejrzeniu COVID-19 u pacjenta, w zależności od jego objawów należy wdrożyć odpowiednie postępowanie, zgodnie z zaleceniami konsultanta krajowego w dziedzinie chorób zakaźnych i Prezesa Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych z dn. 15-03-2020(Rys.10).



Rys. 11 Maseczka z filtrem N95.

Źródło:https://www.machala.info/media/repository/Parczewska_K_Maski_twarzowe-ochrona_przed_grypa_CCM_2010_02.pdf

W krajach, w których obywatele mieli obowiązkowo nosić maskę liczba przypadków wzrastała zdecydowanie wolniej niż w krajach gdzie maski nie były stosowane przez większość populacji. Warto jednak wspomnieć o Korei Południowej, gdzie pomimo ścisłej kontroli norm sanitarnych początkowa trajektoria była taka sama jak w krajach gdzie nie przestrzegano zasad profilaktyki za pomocą środków ochrony indywidualnej (Rys.12).



Rys. 12 Skuteczność maseczek.

BIBLIOGRAFIA:

1. Center for Disease Control and Prevention, 2020, *Coronavirus Disease 2019 – symptoms*, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html> [dostęp z dnia 20.03.2020r.].
2. European Center for Disease Control and Prevention, 2020, *Q&A on COVID-19*, <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china/questions-answers> [dostęp z dnia 20.03.2020r.].
3. He F., Deng Y., Li W., „*Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): What we know?*”, *Journal of Medical Virology*, 2020.
4. Baud D., Qi X., Nielsen-Saines K. i inni, „*Real estimates of mortality following COVID-19 infection*”, *The Lancet*, 2020.
5. Nishiura H., Tetsuro K., Suzuki A. i inni, „*Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections(COVID-19)*”, *International Journal of Infectious Diseases*, 2020.
6. Szczepanek M., Rymer W., Bagińska A., *Medycyna praktyczna*, 2020 „*Objawy ze strony przewodu pokarmowego w zakażeniu SARS-CoV-2*” <https://www.mp.pl/gastrologia/przegladbadan/230442,objawy-ze-strony-przewodu-pokarmowego-w-zakazeniu-sars-cov-2> [dostęp z dnia 20.03.2020r.].
7. European Center for Disease Control and Prevention, 2020, *Disease background of COVID-19* <https://www.ecdc.europa.eu/en/2019-ncov-background-disease> [dostęp z dnia 23.03.2020r.].

COVID-19 A CIAŻA

Igor Moreau

Dane dotyczące przebiegu COVID-19 u ciężarnych są bardzo ograniczone. W przebiegu epidemii SARS i MERS kobiety w ciąży były bardziej narażone na ciężki przebieg infekcji. Nie stwierdzono jednakże takiej zależności dla COVID-19. Każdy z noworodków urodzonych przez chore pacjentki miał ujemny wynik testu na obecność koronawirusa (dane z dnia 17.03.2020r). Nie jest także jasne, czy przebycie choroby przez matkę w ciąży powoduje zagrożenie dla zdrowia i życia dziecka.

Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników rekomenduje by pacjentki przed wizytą w szpitalu położniczym przechodziły badanie epidemiologiczne, w celu określenia ryzyka narażenia na SARS-CoV-2, co ma na celu zapobiec rozprzestrzenieniu się zakażenia na inne ciężarne kobiety i personel medyczny. Dlatego też zaleca się wstrzymanie do odwołania, możliwości odbywania porodów rodzinnych w szpitalach. Dodatkowo w każdym szpitalu z oddziałem położniczym powinna być wydzielona tzw. epidemiologiczna izba przyjęć, na wzór działów szybkiej diagnostyki prenatalnej. Umożliwi to wykonania podstawowych badań pacjentki z zachowaniem reżimu epidemiologicznego.

Zaleca się, by lekarze położnicy ograniczyli liczbę wizyt ciężarnych do minimum, najlepiej tylko do ostrych przypadków, natomiast zwiększyli możliwość kontaktu drogą telefoniczną lub elektroniczną. Jeżeli kobieta w ciąży wykazuje objawy infekcji powinna trafić do izby epidemiologicznej, aby w pierwszej kolejności wykluczyć COVID19. Jeżeli podejrzenie jest duże, pacjentkę traktuje się jak potencjalnie zakaźną i należy przekazać ją do tzw. dedykowanego szpitala położniczego.

Podobnie należy postępować w przypadkach nagłych, aby zminimalizować ryzyko transmisji wirusa. Wobec braku dokładnych badań o przebiegu zakażenia COVID19 u kobiet ciężarnych sposób postępowania nie ma poziomu EBM. Lekarz w każdym przypadku powinien określić stosunek korzyści do ryzyka procedury medycznej, które w czasie epidemii jest znacznie zwiększone.

BIBLIOGRAFIA:

1. Zimmer M., Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników, *Rekomendowana ścieżka postępowania dla kobiet w ciąży COVID-19*, <https://www.ptgin.pl/rekomendowana-sciezka-postepowania-dla-kobiet-w-ciazy-covid-19> [dostęp z dnia 23.03.2020r.]
2. Center for Disease Control and Prevention, 2020, *Pregnancy & Breastfeeding - Information about Coronavirus Disease 2019*,

WPŁYW LEKÓW NA INFEKCJĘ COVID-19

Jan Bieniasz

Receptor ACE2 i jego ekspresja

W ostatnich dniach pojawiło się sporo informacji o wpływie różnych leków na przebieg infekcji wirusem COVID-19. Obecny stan wiedzy jest następujący:

1. Uważa się, że receptorem dla wirusa SARS-CoV-2 jest występująca obwodowo konwertaza angiotensyny 2 (ACE2). Wniosek ten opiera się na następujących dowodach: wirus SARS-CoV, którego epidemia miała miejsce w 2002 roku używał ACE2 jako receptora. Wirus SARS-CoV-2 nie tylko jest molekularnie podobny do SARS-CoV, wysokie prawdopodobieństwo powinowactwa domeny wiążącej receptor wirusa SARS-CoV-2 do ACE2 zostało też udowodnione za pomocą analizy komputerowej. Istnieją 4 grupy leków mogące zwiększać ekspresję enzymu ACE2: ACEi (inhibitory konwertazy angiotensyny) i sartany – leki obniżające ciśnienie, ibuprofen – niesteroidowy lek przeciwzapalny, tiazolidinediony – leki na cukrzycę, najbardziej znany przedstawiciel grupy to pioglitazon.
2. 11 marca 2020 roku w czasopiśmie Lancet pojawił się krótki artykuł, którego autorzy zauważyli, że wśród pacjentów chorych na COVID-19 jest sporo chorujących na nadciśnienie, cukrzycę i inne choroby leczone ACEi oraz sartanami. Dane te pochodziły z obserwacji nie uwzględniających przyjmowanych przez pacjenta leków.
3. 18 marca WHO zaleciło nieprzyjmowanie ibuprofenu w przypadku objawów COVID-19. 19 marca WHO zmieniło swoje stanowisko, stwierdzając, że obecnie nie ma dowodów na to, że ibuprofen pogarsza przebieg COVID-19. Podobne stanowisko, obejmujące także inne NLPZ, 18 marca zajęła Europejska Agencja ds. Leków.
4. 19 marca Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego potwierdziło swoje wcześniejsze rekomendacje w których stwierdza, że wobec obecnych danych, u pacjentów z COVID-19 lub narażonych na COVID-19 nie należy rezygnować z ACEi oraz sartanów lub zmieniać z tego powodu prowadzonego leczenia.

BIBLIOGRAFIA:

1. Fang, L., Karakiulakis, G., & Roth, M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respiratory Medicine*, Published Online March 11, 2020.
2. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virology* 2020; published online Jan 29.
3. Informacja Prezesa Urzędu z dnia 18 marca 2020 r. w sprawie komunikatu Europejskiej Agencji ds. Leków dot. niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych w zakażeniach spowodowanych wirusem SARS-CoV-2019 (COVID-19), <http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urz%C4%99du-z-dnia-18-marca-2020-r-w-sprawie-komunikatu-europejskiej-agencji-ds-lek%C3%B3w> data dostępu 21.03.2020.
4. Tweet WHO, <https://twitter.com/WHO/status/1240409220916432899?s=20>, data dostępu 21.30.2020.

Immunosupresja a COVID-19

Leki immunosupresyjne nie tylko zwiększają ryzyko infekcji, mogą też spowodować, że niektóre jej objawy (np. gorączka) nie wystąpią. Immunosupresja jest stosowana m.in. w chorobach skóry, układu pokarmowego, czy chorobach reumatycznych. Nie zaleca się przerywania leczenia lekami immunosupresyjnymi w związku z narażeniem COVID-19; jest to stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, oparte na wytycznych europejskich. W przypadku potwierdzenia infekcji COVID-19, zalecane jest indywidualne rozpatrywanie każdego przypadku. Podobne stanowisko zajęło Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne oraz Amerykańska Akademia Dermatologii.

BIBLIOGRAFIA:

1. M. Brzosko, M. Stajszczyk. Komunikat Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii dla pacjentów i lekarzy w związku z szerzącą się infekcją COVID-19, <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?update-aktualizacja-komunikat-polskiego-towarzystwa-reumatologicznego-i-konsultanta-krajowego-w-dziedzinie-reumatologii-dla-pacjentow-i-lekarzy-w-zwiazku-z-szerzaca-sie-infekcja-covid-19,291> data dostępu 21.30.2020.
2. Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne: Joint GI society message: COVID-19 clinical insights for our community of gastroenterologists and gastroenterology care providers, <https://gi.org/2020/03/15/joint-gi-society-message-on-covid-19/> data dostępu 21.30.2020.
3. Amerykańska Akademia Dermatologii : Guidance on the use of biologic agents during COVID-19 outbreak, https://assets.ctfassets.net/1ny4yoiyrqia/PicgNuD0IpYd9MS0wab47/023ce3cf6eb82cb304b4ad4a8ef50d56/Biologics_and_COVID-19.pdf data dostępu 21.03.2020.

Glikokortykosteroidy a COVID-19

Jak na razie, CDC oraz WHO zalecają unikanie leczenia pacjentów z COVID-19 glikokortykosteroidami (GKS) chyba, że wymagają tego inne przyczyny. W zaleceniach stwierdzono, że w przypadku powodowanego również przez koronawirusy bliskowschodniego zespołu niewydolności oddechowej (MERS) GKS wydłużały czas replikacji wirusa.

GINA, organizacja publikująca powszechnie uznane wytyczne dotyczące leczenia astmy, zaleca kontynuację leczenia wziewnymi GKS, a także doustnymi GKS. Jeżeli pacjent stosujący wziewne GKS ma pogorszenie astmy powinien nadal stosować swój plan leczenia astmy (indywidualne plany leczenia astmy zawierają zmiany dawek/zalecenia wprowadzenia nowych leków, w tym GKS, w przypadku zaostrzenia choroby).

Według ostatnich, nieuwzględnionych w oficjalnych wytycznych, doniesień w ciężkim zapaleniu płuc w przebiegu COVID-19 dożylne podawanie GKS może jednak skracać czas trwania choroby i zwiększać przeżywalność. Być może w najbliższych dniach wytyczne w tej kwestii ulegną zmianie.

BIBLIOGRAFIA:

1. CDC: Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19), <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html> data dostępu 21.30.2020.
2. WHO: Clinical management of severe acute respiratory infection(SARI) when COVID-19 disease is suspected, https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf?sfvrsn=bc7da517_2 data dostępu 21.03.2020.
3. GINA: RECOMMENDATIONS FOR INHALED ASTHMA CONTROLLER MEDICATIONS, <https://ginasthma.org/recommendations-for-inhaled-asthma-controller-medications/> data dostępu 21.30.2020.

SZCZEPIENIA

Michał Biały, Jan Bieniasz, Igor Moreau

Już w styczniu, po informacjach o rozprzestrzenianiu się epidemii w Chinach, firmy farmaceutyczne rozpoczęły prace nad szczepionką. Kluczem jest określenie, czy przechorowanie COVID-19 sprawia, że organizm ludzki nabywa odporność na chorobę. Jeśli nie – szanse na to, aby sztuczna immunizacja była skuteczna, są niewielkie. Dotychczasowe wyniki badań wskazują, że jest możliwe otrzymanie szczepionki, która będzie miała działanie ochronne. Udało się ustalić potencjalne antygeny szczepionkowe i drogi podania szczepionki. Prawdopodobnie skuteczne szczepienie będzie zawierało szczepionki podawane donosowo i parenteralnie.

SARS-CoV-2 został w pełni zsekwencjonowany, prowadzone są hodowle wirusa. Może to pozwolić na wytworzenie szczepionki inaktywowanej lub atenuowanej. Alternatywnie, należy rozważyć nowe modele szczepionek, oparte na domniemanych antygenach pochodzących z SARS-CoV-2. Prowadzone są próby ze szczepionkami opartymi na mRNA wirusa – ze względu na łatwiejsze wyizolowanie go (w stosunku do trudnych do wyizolowania antygenów białkowych).

Jedna z nich rozpoczęła I fazę badań klinicznych już po dwóch miesiącach od wybuchu epidemii. Badany jest preparat mRNA-1273 – ma on wywołać odpowiedź immunologiczną przeciwko białku S wirusa („kolcom korony”). Próba prowadzona jest na 45 zdrowych ochotnikach. Nawet jeśli okaże się ona pomyślna, przejście pozostałych faz badania klinicznego i wprowadzenie szczepionki na rynek zajmie co najmniej 12-18 miesięcy.

Inna eksperymentalna szczepionka – INO-4800 – ma opierać na dostarczeniu do komórek DNA, które po transkrypcji ma wytworzyć antygeny wirusowe, które aktywują odpowiedź immunologiczną przeciwko takim samym cząstkom w wirusie. Z kolei szczepionka TNX-1800 opiera się na zastosowaniu wirusa ospy konńskiej – w celu dostarczenia do komórek ustroju jednego z białek koronawirusa i wywołaniu w ten sposób odpowiedzi immunologicznej.

Przypuszcza się także, że przeciwciała przeciwko SARS-CoV-1 (z 2002 r.) mogą być skuteczne wobec SARS-CoV-2 na drodze reakcji krzyżowych.

BIBLIOGRAFIA

1. Shang W., Yang Y., Yifan R., Rao X., 2020, The outbreak of SARS-CoV-2 pneumonia calls for viral vaccines, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7060195/?fbclid=IwAR2bNw0rkC3TLz3x72OdwNsNWZHvZhXbdyugH6CJtahVPhGOhk3jAxnEpLA>, dostę 23.03.2020
2. Time: Park A., 2020, *As the First Coronavirus Vaccine Human Trials Begin, Manufacturer Is Already Preparing to Scale Production to Millions*, <https://time.com/5807669/coronavirus-vaccine-moderna/?fbclid=IwAR3dTJ4ciQRy8CO8yUKu-85OnEYu8FKLVCFk24DVcVq3DPQ6jIWXwX5mvBQ>, dostę 23.03.2020
3. P. Duddu, 2020, *Coronavirus treatment: Vaccines/drugs in the pipeline for COVID-19*, <https://www.clinicaltrialsarena.com/analysis/coronavirus-mers-cov-drugs/?fbclid=IwAR2oI-ZmxYCoMwNip7EOJW0EhcGqVzqSCJGBSlznVicWvVu8DOErlIHj8l4>, dostę 23.03.2020
4. Yuen K., Ye Z., Fung S., Chan C., Jin D., 2020, SARS-CoV-2 and COVID-19: *The most important research questions*, https://cellandbioscience.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13578-020-00404-4?fbclid=IwAR0nIsx9cZR0vTUjCyVeCEkAtoxTXMEUrMcwHQTvZaL7GQN5Fyqw_2eciZw, dostę: 23.03.2020