



AKTUALNOŚCI NARODOWEGO PROGRAMU OCHRONY ANTYBIOTYKÓW

Numer 2/2020

COVID -19 - nowa choroba

Opracowanie:

Agnieszka Szarowska

Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

Czym są koronawirusy

Koronawirusy są powszechnie występującymi patogenami w królestwie zwierząt atakującymi także człowieka. Posiadające lipidową osłonkę, RNA-wirusy odpowiadały do niedawna u człowieka głównie za łagodne infekcje górnych dróg oddechowych, zwykle ustępujące w przeciągu tygodnia, a u zdrowych dorosłych przebiegające w postaci subklinicznej. Zakażenie następuje najczęściej drogą kropelkową, a wirus łatwo przenosi się poprzez bezobjawowych lub skąpoobjawowych nosicieli. Ponieważ do niedawna znane koronawirusy powodowały jedynie chorobę przeziębieniową, nie były one rutynowo izolowane i badane w praktyce klinicznej.

Uwagę opinii publicznej, świata medycznego i naukowców przyciągnął dopiero koronawirus opisany jako SARS-CoV powodujący ciężki ostry zespół oddechowy (Severe Acute Respiratory Syndrome), który pojawił się w Chinach w prowincji Guangdong w 2002 roku. Objawy spowodowane przez zakażenie wspomnianym wirusem były znacząco poważniejsze niż przeziębienie, pacjenci uskarżali się na wysoką gorączkę, kaszel, bóle mięśni przypominające grype. Przenoszona drogą kropelkową infekcja cechowała się wysoką śmiertelnością (na poziomie 14-15%), znacząco wzrastającą wśród pacjentów w podeszłym wieku.

Niemal dekadę później kolejny odzwierzęcy koronawirus spowodował pandemię zapisując się na kartach historii jako Bliżschoodni Zespół Oddechowy czyli MERS (Middle East respiratory syndrome). Podobnie jak w przypadku SARS objawy kliniczne MERS były niezwykle zróżnicowane; od bardzo subtelnych po niezwykle ciężkie zapalenia płuc powodując 35% śmiertelność.

Skąd wziął się SARS-CoV-2?

Koronawirusy przenoszą się nie tylko między ludźmi; występują wśród innych ssaków oraz ptaków, oraz mogą "przeskakiwać" między poszczególnymi gatunkami. Dużo wskazuje na to, że tym razem, tak samo jak w przypadku SARS, którego epidemia pojawiła się w 2003 roku i tym razem wirus przeniósł się na człowieka z nietoperzy. Wydaje się, istnieje dodatkowo, dotąd ostatecznie niezidentyfikowany nosiciel pośredni (prawdopodobnie łuskowiec) między nietoperzem, a człowiekiem, tak jak działo się podczas poprzednich pandemii wywołanych koronawirusami. Chorobę wywołaną przez wirus SARS-CoV-2 nazwano COVID-19 podkreślając tym samym rok zidentyfikowania choroby. Od czasu zlokalizowania pacjenta 0 niedługo minie rok, a pandemia nabiera tempa i nie widać na horyzoncie szans na szybkie globalne pokonanie choroby.



Objawy kliniczne

Podobnie jak w przypadku koronawirusów powodujących poprzednie epidemie, objawy wywoływane przez SARS-CoV-2 mogą być bardzo subtelne, manifestować się w postaci infekcji grypopodobnej bądź prowadzić do ciężkiego zespołu ostrej niewydolności oddechowej ARDS (acute respiratory distress syndrome). Nie można oszacować odsetka osób chorujących bezobjawowo, ponieważ nie ma możliwości przebadania całego społeczeństwa. Tuż po wybuchu epidemii przebadano załogę oraz pasażerów na pokładzie wycieczkowca Diamond Princess, którzy stanowili zróżnicowaną grupę, aczkolwiek nie reprezentującą całej populacji. Spośród 712 osób z pozytywnym wynikiem testu w kierunku SARS-CoV-2 aż 58% było bezobjawowe w chwili przeprowadzania badania. Część z nich rozwinęła objawy w późniejszym okresie, ponieważ zazwyczaj pojawiają się one dopiero od 3 do 7 dni po pierwszym dodatnim wyniku testu. Według wielu źródeł nawet osoby, u których COVID-19 przebiega bez objawów klinicznych mogą mieć zmiany w płucach widoczne w badaniach tomografii komputerowej.

Spośród objawów występujących podczas infekcji SARS-CoV-2 najczęściej obserwuje się:

- gorączkę lub dreszcze
 - kaszel
 - trudności w oddychaniu
 - zmęczenie
 - bóle mięśni
 - ból głowy
 - nagła utrata węchu i/lub smaku
 - ból gardła
 - nieżyt nosa
 - nudności lub wymioty
 - biegunka
- i wiele innych.

Wśród osób chorujących objawowo, według chińskiego raportu dla CDC, 81% pacjentów przebyło infekcję w postaci objawów grypopodobnych lub łagodnego zapalenia płuc, 14% doświadczyło poważnego zapalenia płuc z dusznością i hipoksją, 5% miało niewydolność oddechową, wstrząs lub niewydolność wielonarządową; zaraportowano nieco ponad 2% zgonów. Podobne wartości procentowe uzyskano w badaniu ankietowym prowadzonym przez Lavezzo i współpracow-

ników w miejscowości Vo' w północnej części Włoch, gdzie zmarł pierwszy zidentyfikowany w Europie pacjent chorujący na COVID-19. Doświadczenia polskie wskazują na to, że około 10% hospitalizowanych pacjentów wymaga respiratoroterapii w trakcie leczenia zakażenia SARS-CoV-2.

Diagnostyka

Diagnostyka zakażenia wirusem SARS-CoV-2 opiera się na objawach klinicznych, diagnostyce molekularnej (testy RT-PCR), wykrywaniu antygenów wirusa, badaniach obrazowych klatki piersiowej oraz serologicznych z krwi obwodowej wskazujących na przebycie zakażenia.

Najbardziej wiarygodną metodą diagnostyczną zakażenia SARS-CoV-2 jest amplifikacja kwasu nukleinowego z użyciem odwrotnej transkryptazy (RT-PCR) z materiału pobranego poprzez głęboki wymaz z nosogardła. Okazuje się ona bardziej czuła niż poszukiwanie antygenów oraz umożliwia wykrycie materiału genetycznego wirusa jeszcze przed pojawieniem się objawów. Materiał do badania genetycznego może być pobrany z górnych dróg oddechowych, najlepiej z nosogardła ale także z nosa i gardła oraz z dolnych dróg oddechowych (plwocina, aspirat tchawiczy, popłuczyny oskrzelikowo-pęcherzykowe lub plwocina nieindukowana), jednak pobranie wymazu z nosogardła jest możliwe i dobrze tolerowane u większości chorych. Należy pamiętać, że jałowa wymazówka używana do takich pobrań nie może być wykonana z materiałów naturalnych (np. bawełna), ponieważ tylko w pełni sztuczne materiały nie reagują z materiałem biologicznym podczas opracowywania w procedurze amplifikacji RNA wirusa.

Testy serologiczne wykrywające przeciwciała umożliwiają zidentyfikowanie osób, które przebyły infekcję SARS-CoV-2 nawet w sposób bezobjawowy, jednak mogą być wykryte dopiero po około 2 tygodniach od zakażenia, toteż nie sprawdzają się w diagnozowaniu aktywnego zakażenia.

W trakcie COVID-19 można zaobserwować odchylenia w badaniach laboratoryjnych, z których najczęściej występują, podniesione wartości CRP, limfopenia, leukopenia, trombocytopenia oraz markerów stanu zapalnego oraz uszkodzenia mięśnia sercowego, hipalbuminemia oraz wykładniki dysfunkcji nerek bądź wątroby.



Leczenie

W chwili obecnej nie dysponujemy szczepionką ale szereg jest w badaniach klinicznych z czego dwie są bliskie rejestracji. Do leczenia swoistego zarejestrowany przez FDA i EMA jest tylko i wyłącznie remdesivir. Wskazany jest do leczenia choroby COVID-19 u dorosłych oraz młodzieży (w wieku 12 lat i starszej o masie ciała co najmniej 40 kg) z zapaleniem płuc, u których konieczne jest podawanie tlenu. Jednak dnia 20 listopada br. WHO wydało oświadczenie, że lek ten na obecną chwilę nie może być rekomendowany do leczenia COVID-19 i podawanie go nie zwiększa przeżycia. Z ostateczną opinią należy poczekać do ujawnienia pełnych wyników badań klinicznych prowadzonych przez Gilead, producenta leku. Ambulatoryjne leczenie infekcji opiera się na łagodzeniu objawów. Stadium bezobjawowe lub skąpoobjawowe nie wymaga leczenia szpitalnego i może być nadzorowane przez lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej. Pacjentom zaleca się obfite nawodnienie doustne, leczenie przeciwgorączkowe oraz odpoczynek. W każdym przypadku pojawienia się niepokojących objawów, w tym duszności, należy rozważyć hospitalizację. W celu oszacowania konieczności skierowania chorego do szpitala można posłużyć się skalą CRB-65 stosowaną do oceniania wskazań do hospitalizacji pacjentów z pozaszpitalnym zapaleniem płuc. Za każde spełnione kryterium przyznaje się 1 punkt:

C (confusion) – zaburzenia świadomości;

R (respiratory rate) – częstość oddechów większa lub równa 30/min

B (blood pressure) – ciśnienie tętnicze krwi niższe bądź równe 90/60 mmHg

wiek \geq 65 lat.

Przy spełnieniu 1 lub 2 kryteriów należy rozważyć hospitalizację, po uzyskaniu 3 lub 4 hospitalizacja jest konieczna.

W stadium pełnoobjawowym, wymagającym hospitalizacji oprócz metod leczenia objawowego włącza się tlenoterapię, heparynę drobnocząsteczkową oraz w niektórych przypadkach podaje się osocze ozdrowieńców (zgodne w układzie ABO).

Stadium burzy cytokinowej oraz ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) poza leczeniem włączanym w poprzednich etapach wymagają intensyfikacji tlenoterapii, włączenia deksametazonu lub metyloprednizolonu oraz u osób z podwyższonym stężeniem Il-6 tocilizumabu (wymagana zgoda komisji bioetycznej). Pacjenci cierpiący na ARDS potrzebują tlenoterapii wysokoprężności, a w uzasadnionych przypadkach pozaustrojowej oksygenacji membranowej (ECMO).

Tab. 1. Zalecane postępowanie farmakologiczne w poszczególnych stadiach klinicznych zakażenia SARS-CoV-2 z uwzględnieniem leczenia podstawowego i wspomagającego wg Zaleceń diagnostyki i terapii zakażeń SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych z dnia 13 października 2020 r.:

Stadium choroby	Leczenie podstawowe	Leczenie wspomagające
<p>Stadium bezobjawowe lub skąpoobjawowe;</p> <ul style="list-style-type: none"> • SpO₂ ≥ 95% • nie wymaga hospitalizacji 	<ul style="list-style-type: none"> • leki przeciwgorączkowe (paracetamol, ibuprofen, etc.), • spoczynek, • nawodnienie doustne, • glikokortykosteroidy są przeciwwskazane, • antybiotyki, leki przeciwgrypowe przeciwwskazane, o ile nie stwierdza się koinfekcji bakteryjnej lub współistniejącej grypy, • brak wskazań do stosowania witaminy D i heparyny drobnocząsteczkowej, o ile nie jest uzasadnione innymi schorzeniami, • kontrola saturacji tlenowej - ewentualne wdrożenie systemu alarmowania zdalnego lekarzy rodzinnych i/lub ratownictwa (z wykorzystaniem pulsoksymetrów). 	
<p>Stadium pełnoobjawowe (namnażania wirusa);</p> <ul style="list-style-type: none"> • SpO₂ < 95%; • zwykle 1 tydzień choroby • wymaga hospitalizacji 	<p>Remdesiwir*, dożylnie, raz dziennie, dawka nasycająca 1. dnia: 200 mg, potem dawka podtrzymująca: 100 mg przez 4 dni, lub/i osocze ozdrowieńców, zgodne grupowo w układzie ABO w objętości 200-400 ml. Przetoczenie osocza ozdrowieńców podlega takim samym procedurom, jak leczenie innymi preparatami krwi.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • heparyna drobnocząsteczkowa w dawkach profilaktycznych lub terapeutycznych • deksametazon u pacjentów otrzymujących remdesiwir i tlenoterapię, doustnie lub dożylnie 4mg dziennie począwszy od 2-5 doby stosowania remdesiwiru, do końca 2 tygodnia choroby. • ewentualna antybiotykoterapia • leczenie objawowe • tlenoterapia • nawodnienie doustne lub dożylnie
<p>Stadium z niewydolnością oddechową (burza cytokinowa);</p> <ul style="list-style-type: none"> • SpO₂ < 90%; • zwykle 2 tydzień choroby • wymaga hospitalizacji 	<p>tocilizumab po uzyskaniu zgody komisji bioetycznej (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, lub/i deksametazon, dożylnie 8 mg dziennie przez 5 dni, potem 4 mg dziennie przez przynajmniej 3 dni</p>	<ul style="list-style-type: none"> • heparyna drobnocząsteczkowa w dawkach profilaktycznych lub terapeutycznych • ewentualna antybiotykoterapia • leczenie objawowe • tlenoterapia nisko/ wysokoprzepływową • nawodnienie dożylnie
<p>Stadium ostrej niewydolności oddechowej (ARDS -acute respiratory distress syndrome);</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak efektów dotychczasowej farmakoterapii; • konieczność wentylacji mechanicznej • wymaga OIT 	<p>deksametazon, dożylnie 24 mg dziennie przez 5 dni, potem 12 mg dziennie przez 3 dni, następnie 4 mg dziennie przez 2 dni lub metyprednizolon, dożylnie 1 mg/kg dziennie przez 5 dni, potem 40 mg dziennie przez 3 dni, następnie 10 mg dziennie przez 2 dni</p>	<ul style="list-style-type: none"> • tlenoterapia wysokoprzepływową • wentylacja mechaniczna • pozaustrojowa oksygenacja membranową (ECMO, extracorporeal membrane oxygenation) • heparyna drobnocząsteczkowa w dawkach profilaktycznych lub terapeutycznych • antybiotykoterapia • nawodnienie dożylnie

*Uwaga. WHO nie dała rekomendacji dla podawania remdesiwiru.

Bibliografia

1. https://www.who.int/csr/sars/archive/2003_05_07a/en/, 2003. Accessed 10 2020.
2. Zalecenia diagnostyki i terapii zakażeń SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych.
3. Corman V.M. i wsp.: Hosts and sources of endemic human Coronaviruses. *Adv. Virus Res.* 2018;100:163.
4. Esakandari H. i wsp.: A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online*, 2020; 22:19.
5. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/index.html>.
6. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1>
7. Hu Z. i wsp. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci.* 2020;63:706.
8. Japanese National Institute of Infectious Diseases. Field Briefing: Diamond Princess COVID-19 Cases, 20 Feb Update.
9. Lavezzo, E. i wsp.: Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo. *Nature*, 2020;584:425.
10. Patel A., Jernigan D.B. Initial public health response and Interim Clinical Guidance for the 2019 novel Coronavirus outbreak - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69:140.
11. Pyrc K. Ludzkie Koronawirusy. *Postępy Nauk Medycznych*, 2015; 4b: 48.
12. Sakurai A. i wsp.: Natural history of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med.* 2020;383:885.
13. Vijaykrishna D. i wsp.: Evolutionary insights into the ecology of coronaviruses. *J. Virol*, 2007; 81:4012.
14. Yang YM. i wsp.: Impact of comorbidity on fatality rate of patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Scientific Reports*, 2017; 7:11307.

Narodowy Program Ochrony Antybiotyków – program polityki zdrowotnej
na lata 2016-2020 finansowany przez ministra zdrowia

