



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Farmakoterapia COVID-19 - Aktualizacja

Wersja 2.3

Data ukończenia – 26.04.2021 r.

HISTORIA ZMIAN DOKUMENTU	
WERSJA 2.0 (27.11.2020)	-
WERSJA 2.1 (05.02.2021)	❖ Dokument został uzupełniony o zalecenia dla iwermektyny
WERSJA 2.2 (23.03.2021)	❖ Aktualizacja zalecenia dla tocilizumabu ❖ Aktualizacja uzasadnienia do zalecenia dla bamlanivimabu
WERSJA 2.3 (26.04.2021)	❖ Dokument został uzupełniony o zalecenia dla terapii skojarzonej baricytynib + remdesiwir

Autorzy¹ aktualizacji Zaleceń Farmakoterapia COVID-19

Redakcja Naukowa (Komitet Sterujący):

Prof. dr hab. n. med. **Rafał Niżankowski** (Przewodniczący Rady Przejrzystości, Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia)

Prof. dr hab. n. med. **Michał Myśliwiec** (Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości, I Klinika Nefrologii i Transplantologii UM Białystok)

Prof. dr hab. n. med. **Piotr Szymański** (Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA)

Panel Ekspertów²:

Prof. hab. n. med. **Mirosław Czuczwar** (Kierownik II Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie)

Prof. dr hab. n. med. **Robert Flisiak** (Prezes Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, Kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku)

Prof. dr hab. n. med. **Andrzej Horban** (Konsultant krajowy w dziedzinie chorób zakaźnych)

Prof. dr hab. n. med. **Justyna Kowalska** (Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych, Warszawski Uniwersytet Medyczny)

Prof. dr hab. n. med. **Piotr Kuna** (Wiceprezes Polskiego Towarzystwa Chorób Cywilizacyjnych, Kierownik II Katedry Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi)

Prof. dr hab. med. **Rafał Krenke** (Konsultant wojewódzki w dziedzinie chorób płuc dla woj. mazowieckiego, Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego)

Prof. nadzw. dr hab. med. **Dariusz Maciejewski** (Konsultant krajowy w dziedzinie intensywnej terapii, Kierownik Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Wojewódzkiego w Bielsku – Białej)

Prof. dr hab. n. med. **Radosław Owczuk** (Konsultant krajowy w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii, Kierownik Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego)

Prof. dr hab. n. med. **Miłosz Parczewski** (Konsultant wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych, Kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Nabytych Niedoborów Immunologicznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie)

Prof. dr hab. n. med. **Małgorzata Pawłowska** (Wiceprezes Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, Kierownik Katedry Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny im. Tadeusza Browicza w Bydgoszczy)

Prof. dr hab. med. **Anna Piekarska** (Kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Ordynator Oddziału Chorób Zakaźnych i Hepatologii, WSSz im dr Wł. Biegańskiego w Łodzi)

Prof. dr hab. **Krzysztof Pyrc** (Kierownik Pracowni Wirusologii Małopolskiego Centrum Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego)

Prof. dr hab. n. med. **Piotr Radziwon** (Konsultant krajowy w dziedzinie transfuzjologii klinicznej, Dyrektor Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Białymstoku)

Dr n. med. **Radosław Sierpiński** (p.o. Prezes Agencji Badań Medycznych)

Prof. dr hab. n. med. **Krzysztof Simon** (Dolnośląski konsultant wojewódzki ds. chorób zakaźnych, Ordynator I Oddziału Zakaźnego Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu, Kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu)

Prof. dr hab. n. med. **Wojciech Szczeklik** (Kierownik Ośrodka Intensywnej Terapii i Medycyny Około zabiegowej UJCM Kraków, Kierownik Kliniki Intensywnej Terapii i Anestezjologii, 5 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Krakowie) – od stycznia 2021 r.

Dr n. med. **Konstanty Szuldrzyński** (kierownik Centrum Terapii Pozaustrojowych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie)

Prof. dr hab. n. med. **Krzysztof Tomaszewicz** (Wiceprezes Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie)

¹ Konflikt interesów: Członkowie Zespołu Ekspertkiego zostali zobowiązani do złożenia deklaracji konfliktu interesu zgodnie z narzędziem ADAPTE (*The ADAPTE Collaboration (2009). The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. <http://www.g-i-n.net>*). Szczegółowe informacje – ANEKS 2.

² Zespół Ekspertów uczestniczących w wypracowaniu zaleceń w zakresie farmakoterapii w COVID-19. Celem procesu było osiągnięcie konsensusu. W przypadku zgłoszenia zdania odrębnego, zostało to wskazane w komentarzu do zalecenia.

Zespół AOTMiT ds. aktualizacji Zaleceń Farmakoterapia COVID-19 (listopad 2020 r.) – opracowanie przeglądów doniesień naukowych dla technologii lekowych stosowanych w COVID-19. Przeglądy stanowią załączniki do zestawu Zaleceń.

Anna Kordecka – Koordynator prac Zespołu AOTMiT

Magdalena Łazowska – Zastępca Koordynatora

Magdalena Krasztel – Lider Zespołu Analitycznego

Kinga Machnik – Lider Zespołu Analitycznego

Dominika Bruszkiewicz

Edyta Florka

Paulina Hałasa

Katarzyna Just

Magdalena Kutkowska

Magdalena Łazowska

Dorota Najmrocka

Anna Rychert

Ewelina Sadowska

Zespół AOTMiT ds. Zaleceń w COVID-19 (kwiecień 2020 r.)

Anna Kordecka – Koordynator prac Zespołu AOTMiT

Dominik Dziurda – Dyrektor Wydziału Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Joanna Parkitna – p.o. Dyrektor Wydziału Oceny Technologii Medycznych

Dominika Bruszkiewicz

Jadwiga Czczot

Katarzyna Dekiel

Karol Domański

Agnieszka Dzierwa

Edyta Florka

Tomasz Garbaty

Marcin Gładysz

Agnieszka Głąb

Natalia Grabowska

Jarosław Gruszka

Paulina Hałasa

Katarzyna Just

Anna Kaczorek-Juszkiewicz

Bartosz Kobuszewski

Magdalena Konieczna

Magdalena Koperny

Anna Korecka-Polak

Piotr Krakowian

Magdalena Krasztel

Magdalena Kutkowska

Magdalena Łazowska

Agata Łuszczyńska-Żmijewska

Kinga Machnik – Zastępca Koordynatora

Dorota Najmrocka

Tomasz Nawrocki

Kinga Orzeł

Joanna Pecyna

Konrad Pirek

Anna Rychert

Ewelina Sadowska

Piotr Witczak

Aleksandra Wyszowska

Anna Zaremba

Aleksandra Zawada

SPIS TREŚCI

Słowo wstępne	7
Przedmowa	8
ZALECENIA – FARMAKOTERAPIA	9
1. Leki przeciwwirusowe	9
1.1. Remdesiwir	9
1.2. Baricytynib + remdesiwir	9
1.3. Chlorochina / hydroksychlorochina	10
1.4. Amantadyna	10
1.5. Lopinawir + rytonawir	11
1.6. Fawipirawir	11
1.7. Interferon beta	11
1.8. Osocze ozdowieńców	12
1.9. Bamlanivimab	12
1.10. Iwermektyna	13
2. Leki przeciwzapalne	14
2.1. Glikokortykosteroidy (GKS)	14
2.2. Leki przeciwcytokinowe	14
2.2.1. Tocilizumab	14
2.2.2. Anakinra	16
3. Leki hamujące krzepnięcie	16
3.1. Heparyny	16
3.2. Przeciwpłytkowe (kwas acetylosalicylowy, klopidogrel)	17
4. Leki wspomagające	17
4.1. Witamina C	17
4.2. Witamina D	18
ANEKS 1	19
ANEKS 2	23
Piśmiennictwo	26

Wykaz skrótów

ACC	ang. <i>American College of Cardiology</i>
ACCP	ang. <i>American College of Chest Physicians</i>
ACTT-1	ang. <i>The Adaptive Covid-19 Treatment Trial</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARDS	ang. <i>acute respiratory distress syndrome</i> – zespół ostrej niewydolności oddechowej
ASH	ang. <i>American Society of Hematology</i>
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
CI	ang. confidence interval – przedział ufności
COVID-19	ang. <i>Coronavirus Disease 2019</i>
CPAP	ang. <i>continuous positive airway pressure</i> – stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych)
CQ	ang. <i>chloroquine</i> - chlorochina
DIC	ang. <i>disseminated intravascular coagulation</i> – rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FDP	ang. <i>fibrin degradation products</i> – produkty degradacji fibryny
FiO₂	ang. <i>fraction of inspired oxygen</i> – frakcja tlenu w mieszaninie wdychanej
GKS	glikokortykosteroidy
HCQ	ang. <i>hydroxychloroquine</i> – hydroksychlorochina
HDCz	heparyny drobnocząsteczkowe
IL-6	interleukina-6
INR	ang. <i>International Normalized Ratio</i> – międzynarodowy współczynnik znormalizowany
ISTH	ang. <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> – Międzynarodowe Stowarzyszenie Zakrzepicy i Hemostazy
MAP	ang. <i>mean arterial pressure</i> – średnie ciśnienie tętnicze
MEWS	ang. <i>Modified Early Warning Score</i> - zmodyfikowana punktacja wczesnego ostrzegania
OIT	Oddział Intensywnej Terapii
OR	ang. <i>odds ratio</i> - iloraz szans
PaO₂	ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej
PaO₂/FiO₂	wskaźnik oksigenacji
PEEP	ang. <i>positive end-expiratory pressure</i> – dodatnie ciśnienie końcowo-wydechowe
RCT	ang. <i>A randomized controlled trial</i> – kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją
SARS-CoV-2	ang. <i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
SIC	ang. <i>Sepsis-Induced Coagulopathy</i> – koagulopatia indukowana przez sepsę
SOFA	ang. <i>Sepsis-related Organ Failure Assessment</i> - skala niewydolności narządów związanej z sepsą
SpO₂	saturation krwi obwodowej tlenem
WM	wentylacja mechaniczna
ŻChZZ	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Słowo wstępne

Obecny dokument jest aktualizacją materiału „Zalecenia w COVID-19. Polskie zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne oraz organizacyjne w zakresie opieki nad osobami zakażonymi lub narażonymi na zakażenie SARS-CoV-2” z dnia 25 kwietnia 2020, który został przygotowany w oparciu o zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 27 marca 2020 dotyczące opracowania propozycji wszechstronnego, wielospecjalistycznego zestawu kluczowych zaleceń odnoszących się do organizacji i postępowania medycznego (diagnostyki i leczenia) w zakresie opieki nad pacjentami z zakażeniem wirusem SARS-COV-19, w oparciu o dostępne dowody naukowe i istniejące wytyczne.

Aktualizacja obejmuje farmakoterapię, najszerzej opisywany, jeżeli chodzi o liczbę badań i publikacji naukowych obszar w postępowaniu w COVID-19. Aktualizacja została przeprowadzona przy współpracy wybitnych polskich specjalistów w tym zakresie (wymienionych na Liście Autorów), wspierana przez aktywny merytoryczny udział Ministra Macieja Miłkowskiego, przy wykorzystaniu również materiałów i uwag otrzymywanych od Ministra Grzegorza Cessaka, dyrektora Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny Grzegorza Juszczyka, prof. Andrzeja Matyi, Prezesa Naczelnej Izby Lekarskiej, ekspertów z Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA, Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kolegium Lekarzy Rodzinnych i wielu innych praktyków i naukowców zainteresowanych zapewnieniem wysokiej jakości polskich zaleceń. Pracę Panelu Ekspertów koordynował Komitet Sterujący, złożony z Prezydium Rady Przejrzystości Agencji, który był odpowiedzialny za ostateczną redakcję zaleceń. W przygotowanie materiału byli zaangażowani analitycy Agencji, którzy dokonali systematycznych przeglądów dostępnych publikacji w literaturze światowej.

Zalecenia, tak jak poprzednio, oparto na pracach oryginalnych, analizie wytycznych międzynarodowych organizacji i towarzystw naukowych oraz opiniach polskich ekspertów. Wymagało to dokonania selekcji z blisko 10 tysięcy publikacji i pełnotekstowej analizy około 500 artykułów naukowych, z których do przeglądów zostało włączonych 136 pozycji. Wsparciem w tych pracach jest opracowana przez Agencję baza literatury i wytycznych zawierająca ekstrakcję danych oraz narzędzia techniczne dostępne pod adresem covid19.aotm.gov.pl.

Wszystkim osobom uczestniczącym w opracowaniu zaleceń składam niezmiennie gorące podziękowania za niezwykle zaangażowanie przy analizie tak szerokiego i niejednokrotnie skomplikowanego metodycznie materiału.

Roman Topór-Mądry

PREZES

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

(27 listopada 2020 r.)

Przedmowa

25 kwietnia 2020 r. opublikowano pierwszą wersję Zaleceń w COVID-19¹, przygotowaną we współpracy z interdyscyplinarnym Zespołem Ekspertów Klinicznych (z: anestezjologii i intensywnej terapii, chorób zakaźnych, diagnostyki laboratoryjnej, epidemiologii, mikrobiologii, wirusologii, pulmonologii, radiologii, psychiatrii oraz medycyny ratunkowej), koordynowanym przez Komitet Sterujący, złożony z Prezydium Rady Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wobec dynamicznie zmieniającej się sytuacji pandemii i ciągłego napływu nowych doniesień naukowych, dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania leków w COVID-19, Agencja przeprowadziła proces aktualizacji Zaleceń w obszarze farmakoterapii.

W ramach powyższych działań, na stronie internetowej Agencji (<https://www.aotm.gov.pl/zalecenia-kliniczne/covid-19/>) opublikowano przeglądy doniesień naukowych dla poszczególnych technologii lekowych w COVID-19. Przeglądy, opracowane przez zespół analityków Agencji, stanowią załączniki do zestawu Zaleceń³. Opracowania analityczne stanowiły podstawę dyskusji Panelu Ekspertów Klinicznych i Komitetu Sterującego. Niektóre zalecenia opatrzone dodatkowymi komentarzami Komitetu Sterującego, szczególnie w przypadkach, w których jego członkowie uważali, że poziom dostępnych dowodów naukowych (ewidensów) powoduje dużą niepewność w ocenie skuteczności poszczególnych interwencji.

Zbiór zaktualizowanych zaleceń będzie podlegał aktualizacji, w zależności od napływających danych o skuteczności i bezpieczeństwie opcji terapeutycznych COVID-19. Czytelników Zaleceń zapraszamy do dzielenia się z nami uwagami i sugestiami, korzystając z adresu mailowego wytycznecovid19@aotm.gov.pl.

Komitet Sterujący

27 listopada 2020 r.

³ Analitycy AOTMiT przeprowadzili systematyczne przeszukiwanie baz informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych doniesień naukowych dla leków o potencjale terapeutycznym (wyszukiwanie wykonano w bazach PubMed (przez Medline) oraz EMBASE). Jako uzupełnienie wyszukiwania, przeglądano również strony czasopism naukowych, jak również doniesienia typu pre-print, dostępne na stronie <https://www.medrxiv.org/>.

ZALECENIA – FARMAKOTERAPIA

1. Leki przeciwwirusowe

1.1. Remdesiwir

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Stosowanie remdesiwiru, przez 5 dni, należy rozważyć u pacjentów z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 w okresie replikacji wirusa, czyli nie później niż 5-7 dni od pierwszych objawów choroby, u pacjentów z udokumentowanym obrazowo zapaleniem płuc i saturacją krwi obwodowej tlenem (SpO₂) ≤94% (przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym).

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla remdesiwiru stosowanego w COVID-19**², opublikowanego na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2020/12/AOTMiT_COVID_19_Przegląd_Remdesiwir_v1.1_2020.11.20.pdf

Zalecenie obarczone jest dużą niepewnością. Dotychczasowe dowody naukowe, dotyczące korzyści ze stosowania remdesiwiru, pochodzą z dwóch dużych badań klinicznych z randomizacją, których wyniki nie są spójne. W przeprowadzonym na grupie ponad tysiąca chorych badaniu ACTT-1 wykazano krótszy czas do wyzdrowienia i mniejsze ryzyko zgonu wśród pacjentów leczonych remdesiwirem, w porównaniu do grupy kontrolnej. Efekt ten zanotowano w analizie dla całej badanej populacji, ale szczególnie wyraźny był w podgrupie o średnim nasileniu choroby – u pacjentów wymagających tlenoterapii. Nie wykazano istotnych korzyści zarówno u pacjentów z łagodniejszym jak i cięższym przebiegiem choroby. Drugie badanie (SOLIDARITY) przeprowadzono na grupie ponad 5 tysięcy chorych. Do dnia wydania obecnych zaleceń, wyniki badania nie zostały opublikowane w recenzowanym czasopiśmie medycznym. Dostępne dane, opublikowane na portalu MedRxiv, nie potwierdzają przewagi remdesiwiru w całej populacji leczonej, ani u pacjentów na tlenoterapii, co podważa wyniki ACCT-1.

Krytyczna analiza ww. badań wskazuje, iż nie można całkowicie wykluczyć, że zaobserwowana w jednej z podgrup badania ACTT-1 znamienna statystycznie różnica efektów może być dziełem przypadku. Z kolei istotne wątpliwości budzi możliwość wnioskowania na podstawie wyników badania SOLIDARITY, w którym większość badanych pacjentów pochodziła z krajów Azji, Afryki i Ameryki Łacińskiej, cechujących się bardzo odmienną od polskiej praktyką medyczną.

Eksperci stoją na stanowisku, iż w zaistniałej sytuacji, stosowanie remdesiwiru, ograniczone do wczesnego okresu choroby, wyłącznie u pacjentów z obniżoną saturacją krwi obwodowej tlenem, bez uszkodzenia wątroby i wymagających tlenoterapii, jest uzasadnione, do czasu gdy dalsze badania wyjaśnią skuteczność leku. W sytuacji, kiedy dojdzie do niewydolności oddechowej, wymagającej leczenia w warunkach OIT nie ma wskazań do wdrożenia ani kontynuowania terapii remdesiwirem.

1.2. Baricytynib + remdesiwir

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się rutynowego stosowania barycytynibu z remdesiwirem u pacjentów z COVID-19, ograniczając ich użycie do badania klinicznego.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla terapii skojarzonej barycetynyb + remdesiwir w leczeniu COVID-19**³, opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2021/04/Barycetynybremdesiwir-w-COVID-19-%E2%80%93-Rapid-Review-wersja-1.0-23-kwietnia-2021-r..pdf>

W badaniu z randomizacją ACTT-2 (Kalil 2020) nie wykazano istotnych korzyści w odniesieniu do redukcji śmiertelności w populacji pacjentów hospitalizowanych z COVID-19.

Wyniki RCT nie wykazały wpływu na śmiertelność, jednak sugerują, że barycetynyb w skojarzeniu z remdesiwirem może skracać czas do poprawy klinicznej w populacji ogólnej badania oraz w subpopulacji pacjentów otrzymujących wysokoprzepływową tlenoterapię lub poddanych wentylacji nieinwazyjnej.

1.3. Chlorochina / hydroksychlorochina

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)
Nie zaleca się stosowania chlorochiny i hydroksychlorochiny zarówno w profilaktyce poekspozycyjnej, jak i leczeniu COVID-19.

Uzasadnienie:

Brak jest naukowych dowodów na skuteczność chlorochiny i hydroksychlorochiny, a niektóre badania wskazują na ich szkodliwe działanie.

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla hydroksychlorochiny i chlorochiny stosowanych w leczeniu COVID-19**⁴, opublikowanego na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2020/11/AOTMiT_COVID_19_Przegląd_HCQ_CQ_v1.0_14.10.2020.pdf

Wyniki niektórych badań zwracają uwagę na potencjalnie szkodliwe działanie tych leków (głównie kardiologiczne).

1.4. Amantadyna

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)
Nie zaleca się stosowania amantadyny u pacjentów z COVID-19.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę 3 dostępnych publikacji, na które składały się jedno badanie z grupą kontrolną i dwa opisy serii przypadków, których niska jakość i wiarygodność nie pozwalają na przyjęcie tezy o skuteczności amantadyny w COVID-19. Badanie będące retrospektywną analizą wielu tysięcy pacjentów leczonych w licznych szpitalach covidowych Mexico City, objęło m.in. 319 chorych, u których zastosowano amantadynę, nie wykazało skuteczności amantadyny w monoterapii, a sami autorzy konkludują, iż ich wyniki wskazują na brak zasadności kontynuowania prób klinicznych z amantadyną w COVID-19.

Analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla amantadyny stosowanej w leczeniu COVID-19**⁵, opublikowano na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2020/11/Przegląd-doniesien-naukowych-dla-amantadyny-stosowanej-w-leczeniu-COVID-19-wersja-1.1-19-listopada-2020-r..pdf>

1.5. Lopinawir + rytonawir

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się rutynowego stosowania lopinawiru i rytonawiru, ograniczając ich użycie do badania klinicznego.

Uzasadnienie:

Brak dowodów naukowych potwierdzających skuteczność kliniczną terapii w COVID-19.

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla lopinawiru i rytonawiru stosowanych w leczeniu COVID-19⁶**, opublikowanego na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2020/08/1_aotmit_covid_19_przegląd_lpv_rtv_v-1.0_2020.08.07.pdf

1.6. Fawipirawir

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się rutynowego stosowania fawipirawiru, ograniczając jego użycie do badania klinicznego.

Uzasadnienie:

Brak dowodów naukowych potwierdzających skuteczność kliniczną leku w COVID-19.

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla fawipirawiru stosowanego w leczeniu COVID-19⁷**, opublikowanego na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2020/09/AOTMiT_COVID_19_Przegląd_Fawipirawir_v-1.0_2020.09.22.pdf

1.7. Interferon beta

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się rutynowego stosowania interferonu- β u pacjentów z COVID-19.

Komentarz

Komitet Sterujący wskazuje na brak dostatecznych dowodów na skuteczność interwencji uzasadniających rutynowe stosowanie interferonu, niemniej jednak wyniki dwóch małych RCT sugerują możliwość uzyskania korzyści ze stosowania leku, które wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla interferonu beta stosowanego w leczeniu COVID-19⁸**, opublikowanego na stronie AOTMiT:

1.8. Osocze ozdrowieńców

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

- A. Osocze ozdrowieńców może być stosowane na początku infekcji (najpóźniej do 8 dnia od początku objawów) u pacjentów w ciężkim stanie, choć spodziewane korzyści są bardzo ograniczone.
- B. Przeciwwskazaniami do stosowania osocza ozdrowieńców są:
- 1) łagodny przebieg choroby (stopień 1 – Tabela 5),
 - 2) wystąpienie co najmniej jednego ze stanów:
 - konieczność wentylacji mechanicznej,
 - wstrząs septyczny,
 - niewydolność wielonarządowa.

Komentarz

Komitet Sterujący podkreśla dużą niepewność wyników, stanowiących podstawę tej rekomendacji, zwracając uwagę, iż wyniki prób klinicznych z randomizacją nie potwierdzają skuteczności tej interwencji.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach Przeglądu doniesień naukowych dla osocza ozdrowieńców, stosowanego w leczeniu COVID-19⁹, opublikowanego na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2020/09/AOTMiT_COVID_19_Przegląd_Osocze_v-1.0_2020.09.22.pdf

Osocze ozdrowieńców z COVID-19 zawiera przeciwciała neutralizujące, hamujące replikację wirusa SARS-CoV-2. Rozważania patofizjologiczne wskazują, iż korzyści z biernego transferu takich przeciwciał mogą odnieść pacjenci w ciągu kilku pierwszych dni od wystąpienia objawów, w czasie intensywnej replikacji wirusa.

Wyniki dotychczasowych badań RCT i obserwacyjnych nie wykazały wpływu na śmiertelność, ale sugerują, że osocze może zmniejszać nasilenie objawów i skracać czas trwania choroby. Dotychczasowe badania RCT nie są spójne i nie dają podstawy do rutynowego stosowania osocza ozdrowieńców w COVID-19.

Wyniki badań wskazują na względnie korzystny profil bezpieczeństwa – częstość zdarzeń niepożądanych w ciągu pierwszych czterech godzin po transfuzji (niewydolność serca, ostry uraz płuc związany z transfuzją i ciężkie reakcje alergiczne) nie przekraczała 1%.

1.9. Bamlanivimab

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się rutynowego stosowania bamlanivimabu u pacjentów z COVID-19, do czasu potwierdzenia efektywności klinicznej oraz ustalenia szczegółowych wskazań i dawkowania.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla bamłaniwimabu (LY-CoV555) stosowanego w leczeniu COVID-19¹⁰**, opublikowanego na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2021/03/AOTMiT_COVID_19_Przegląd_Bamłaniwimab_v1.1_2021.03.23_new.pdf.

1.10. Iwermektyna**Zalecenie (Konsensus Ekspertów)**

Nie zaleca się rutynowego stosowania iwermektyny w leczeniu COVID-19; jej użycie powinno być ograniczone do eksperymentów badawczych.

Uzasadnienie:

Dowody naukowe na skuteczność iwermektyny nie są przekonujące i nie pozwalają na ostateczne wnioskowanie.

Jest to lek przeciw pasożytniczy, który hamuje replikację wielu wirusów w tym SARS-CoV-2 in vitro. Iwermektyna może interferować z lekami hamującymi cytochrom CYP3A4, a w dużych stężeniach może być neurotoksyczna.

Dostępne dane z badań klinicznych, pochodzące głównie z Egiptu, Bangladeszu, Iraku i Nigerii, są w większości słabej jakości. Niektóre wskazują na brak skuteczności iwermektyny, inne na obniżenie stężenia wskaźników stanu zapalnego, skrócenie czasu eliminacji wirusa, ustępowanie objawów klinicznych oraz zmniejszenie śmiertelności. Ograniczenia metodyczne dostępnych badań to m.in.: brak zaślepienia, małe grupy chorych, różne dawki i sposoby podawania iwermektyny, stosowanie w grupach kontrolnych terapii nieskutecznych lub o udowodnionej szkodliwości w COVID-19, a także nieprecyzyjne określenie zaawansowania choroby i punktów końcowych. Wyniki metaanaliz obejmujących badania, w których iwermektyna była porównywana z hydroksychlorochiną, zamiast z placebo, należy traktować z dużą ostrożnością.

Dokonana przez Agencję analiza ujawniła cztery próby kliniczne z randomizacją, w których w grupie kontrolnej stosowano placebo albo w obu grupach stosowano standardową opiekę. Meta-analiza wyników tych badań wykazała znamiennej statystycznie redukcję ryzyka zgonu o 60%, jednak badania przeprowadzono u pacjentów z różnym nasileniem COVID-19, stosowano różne dawki iwermektyny (od 200 mcg/kg do 600 mcg/kg) i w dwóch badaniach łączono iwermektynę z doksycykliną. Wyniki te są zachęcające, ale wymagają jednoznacznego potwierdzenia lub zaprzeczenia poprawnie zaplanowanymi badaniami.

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla iwermektyny w leczeniu oraz profilaktyce COVID-19¹¹**, opublikowanego na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2021/02/AOTMiT_COVID_19_Przegląd_Iwermektyna_2021.02.04_v1.0.pdf

2. Leki przeciwzapalne

2.1. Glikokortykosteroidy (GKS)

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

- A. Zaleca się stosowanie deksametazonu, w dawce 6 mg/dobę, przez 7-10 dni, u pacjentów, którzy wymagają tlenoterapii lub sztucznej wentylacji (z saturacją krwi <93%, przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym). Alternatywnie, u pacjentów z saturacją <90% można podawać metyloprednizolon (wg Edalatifard 2020, w dawce 250 mg/d przez 3 dni).
- B. Nie zaleca się stosowania GKS u pacjentów z łagodną postacią COVID-19 (Tabela 5) i w ciągu pierwszych 5-7 dni choroby, czyli w okresie aktywnego namnażania wirusa w drogach oddechowych, ze względu na ryzyko nasilenia replikacji i rozprzestrzeniania wirusa w organizmie.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla glikokortykosteroidów stosowanych w leczeniu COVID-19¹²**, opublikowanego na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2020/11/AOTMiT_COVID_19_Przegląd_Kortykosteroidy_v1.1_2020.11.03.pdf

Wyniki badania RECOVERY¹³ stanowią najlepszą dostępną przesłankę do stosowania deksametazonu w wyżej podanych wskazaniach. Należy podkreślić, że brak jest dostatecznych dowodów naukowych na skuteczność deksametazonu w dawkach odmiennych od stosowanych w badaniu RECOVERY.

Wyniki dotyczące skuteczności metyloprednizolonu odnaleziono w 3 publikacjach. W badaniu Edalatifard 2020¹⁴ stosowano metyloprednizolon w dawce 250 mg/d (dawka GKS orientacyjnie ok. 8x większa niż w badaniu RECOVERY), ale pacjenci byli w cięższym stanie i do badania kwalifikowała saturacja tętna <90%, podczas gdy w RECOVERY >93%.

2.2. Leki przeciwcytokinowe

2.2.1. Tocilizumab

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Zaleca się rozważyć stosowanie tocilizumabu, poza zarejestrowanymi wskazaniami, u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19, z hipoksją i znacznym nasileniem stanu zapalnego, o ile nie jest on związany z nadkażeniem bakteryjnym.

Tocilizumab podaje się jednorazowo, dożylnie, 800 mg jeśli masa ciała >90 kg; 600 mg jeśli >65 kg i ≤90 kg; 400 mg jeśli >40 i ≤65 kg i 8 mg jeśli ≤40 kg. Druga dawka może być podana 8-24 h później, jeśli w opinii lekarza stan pacjenta się nie poprawił.

Kryteria kwalifikacji chorych:

Wyniki randomizowanego badania klinicznego RECOVERY wskazują na zasadność stosowania tocilizumabu, w połączeniu z deksametazonem, u hospitalizowanych pacjentów z SpO₂ <92% i stężeniem CRP ≥75 mg/L. U chorych wentylowanych mechanicznie leczenie tocilizumabem należy rozpoczynać możliwie wcześnie, nie później niż w 1. dobie od wdrożenia wspomaganego oddechu.

Według polskiej bazy SARSTer, największą korzyść ze stosowania tocilizumabu uzyskują pacjenci z SpO₂ ≤90% i stężeniem IL-6 >100 pg/mL.

Uzasadnienie:

W dużym badaniu z randomizacją RECOVERY, do którego kwalifikowano pacjentów z saturacją <92% i stężeniem CRP ≥ 75 mg/L i randomizowano chorych do podania pojedynczej dożylniej dawki 400-800 mg tocilizumabu (w zależności od masy ciała), która mogła być powtórzona 12-24 godz. później lub do grupy nieotrzymującej tego leczenia. U 82% pacjentów stosowano jednocześnie deksametazon. Po 28 dniach wśród leczonych tocilizumabem zmarło 596 spośród 2022 leczonych (29%) podczas gdy w grupie kontrolnej 694 osoby z 2094 (33%). Oznacza to bezwzględną redukcję zgonów o 4% i względną redukcję o 14%.

Analogiczne wyniki uzyskano w badaniu z randomizacją REMAP-CAP, w którym u pacjentów krytycznie chorych, otrzymujących terapię podtrzymującą na Intensywnej Terapii z powodu niewydolności oddechowej lub krążeniowej, zgon w czasie hospitalizacji wystąpił u 98 spośród 350 (28%) leczonych tocilizumabem w pierwszych 24 godzinach po przyjęciu na Intensywną Terapię i 142 z 397 (35,8%) w grupie kontrolnej. Oznacza to bezwzględną redukcję o 8% i względną redukcję o 22%.

Badanie TOCIBRAS zwraca uwagę na ryzyko szkodliwego działania tocilizumabu i zwiększenia śmiertelności z 3 do 17%. Było to badanie randomizowane, ale obejmowało zaledwie 65 chorych otrzymujących tocilizumab, którzy byli wyjściowo w gorszym stanie niż grupa kontrolna. Nie zmienia to faktu, że tocilizumab hamuje reakcje immunologiczne i może sprzyjać nadkażeniu bakteryjnemu.

Wyniki retrospektywnej analizy pacjentów leczonych na COVID-19 w 30 ośrodkach w Polsce (badanie SARSTer) wskazują, że największą korzyść ze stosowania tocilizumabu mogą odnieść chorzy ze stężeniem interleukiny 6 > 100 pg/ml i saturacją $\leq 90\%$. W grupie leczonej tocilizumabem odnotowano śmiertelność 10,8% (4/37 pacjentów), natomiast w grupie kontrolnej zmarło 12 spośród 24 chorych leku (50%). Tocilizumab stosowano w dawce 8 mg/kg (maksymalnie 800 mg). W przypadku braku poprawy, można było rozważyć zastosowanie drugiej dawki po 8-24 godzinach.

Wyniki analizy w podgrupach, ze względów metodologicznych, nie stanowią dowodu, pozwalają natomiast postawić hipotezę, że stężenie interleukiny może być lepszym niż CRP parametrem dla wskazania populacji do leczenia tocilizumabem. Za powyższym przemawia również mechanizm działania tocilizumabu, który będąc przeciwciałem receptora interleukiny 6 hamuje uwalnianie cytokiny prozapalnej. CRP również bierze udział w odpowiedzi immunologicznej, przy czym nie odnaleziono dowodów naukowych potwierdzających silną korelację stężenia IL-6 i CRP.

W populacji badania SARSTer (baza danych na dzień 4.03.2021) wśród pacjentów leczonych z powodu COVID-19 17,8% posiadało CRP > 75 i saturację $< 90\%$, natomiast 10% miało IL-6 > 100 i saturację $< 90\%$.

Zastosowanie tocilizumabu u pacjentów z SpO₂ $\leq 90\%$ i stężeniem IL-6 ≥ 100 pg/mL wiąże się z potencjalnie wyższą korzyścią zdrowotną, ale przy równocześnie większej niepewności wnioskowania. Rekomendacja opiera się na dowodach naukowych niższej wiarygodności (badanie obserwacyjne SARSTer z udziałem populacji polskiej) oraz doświadczeniach klinicznych Ekspertów Panelu. Należy podkreślić, że kwalifikacja chorych do leczenia z wykorzystaniem progów IL-6 stwarza potencjalne ryzyko pozbawienia terapii chorych mogących odnieść istotne korzyści z jej stosowania.

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla tocilizumabu stosowanego w leczeniu COVID-19**¹⁵, opublikowanego na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2021/03/AOTMiT_COVID_19_Przegląd_Tocilizumab_v-1.1_2021.03.12_.pdf

2.2.2. Anakinra

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się rutynowego stosowania anakinry, ograniczając jej użycie do badania klinicznego.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla anakinry stosowanej w leczeniu COVID-19**¹⁶, opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2020/11/Przegląd-doniesien-naukowych-dla-anakinry-stosowanej-w-leczeniu-COVID-19-wersja-1.0-16-listopada-2020-r..pdf>.

Mając na względzie niską jakość zidentyfikowanych doniesień naukowych, nie jest możliwe jednoznaczne wnioskowanie o skuteczności leku anakinra w leczeniu COVID-19.

3. Leki hamujące krzepnięcie

3.1. Heparyny

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

- A. U pacjentów leżących i chorych z czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich i/lub zatoru płucnego, zaleca się stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej (enoksaparyna 40 mg, nadroparyna 0,4 ml lub dalteparyna 5000 j. - 1xdz).
- B. Zaleca się monitorowanie stężenia D-dimeru, liczby płytek krwi oraz INR. U pacjentów ze znacznie podwyższonym stężeniem D-dimeru ($\geq 6x$ górna granica normy lokalnego laboratorium) lub wskaźnikiem koagulopatii SIC ≥ 4 zaleca się stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce pośredniej (np. enoksaparyna 40-60 mg, nadroparyna 0,4-0,6 ml lub dalteparyna 5000 j. -2xdz).
- C. W przypadku wystąpienia zakrzepicy żył głębokich lub zatoru płucnego, dawkę heparyny drobnocząsteczkowej należy zwiększyć do terapeutycznej (enoksaparyna 1 mg/kg m.c., nadroparyna 0,01ml/kg m.c. lub dalteparyna 100j/kg m.c.- 2xdz).
- D. W zespole rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) stosowane są zarówno profilaktyczne jak i lecznicze dawki heparyny drobnocząsteczkowej (HDCz).

Komentarz

Komitet Sterujący podkreśla duże zróżnicowanie schematów dawkowania heparyn drobnocząsteczkowych, rekomendowanych przez poszczególne towarzystwa naukowe (m.in. International Society on Thrombosis and Haemostasis [ISTH], American Society of Hematology [ASH], American College of Cardiology [ACC] i American College of Chest Physicians [ACCP]), zależnie m.in. od stanu chorego, masy ciała i wskazania terapeutycznego.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla heparyn stosowanych w leczeniu COVID-19**¹⁷, opublikowanego na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2020/11/AOTMiT_COVID-19_Przegląd_heparyny_v1.0_22.10.2020.pdf

W Aneksie dokumentu przedstawiono skalę służące do oceny stanu pacjenta:

- SIC (ang. *Sepsis-Induced Coagulopathy*) – koagulopatia indukowana przez sepsę (Tabela 1)¹⁸,

- DIC (ang. *Disseminated Intravascular Coagulation*) wg ISTH – rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (**Tabela 2**)¹⁹,
- SOFA (ang. *Sepsis-related Organ Failure Assessment*) – niewydolność narządów związana z sepsą (Tabela 3)²⁰,
- Skala Padewska – czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)²¹ (Tabela 4).

Odnosnie do stosowania antykoagulantów w zespole wykrzepiania wewnątrznaczyniowego stanowisko ISTH (ang. *International Society for Thrombosis and Haemostasis*) wskazuje (Wada 2013²²), iż:

- 1) terapeutyczne dawki heparyny należy rozważyć w przypadku DIC z dominacją procesów zakrzepowych. Heparyna drobnocząsteczkowa jest preferowana w stosunku do heparyny niefrakcjonowanej;
- 2) u krytycznie chorych z DIC, nie krwawiących zaleca się prowadzenie profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przy wykorzystaniu profilaktycznych dawek heparyny, pomimo braku bezpośrednich dowodów na skuteczność stosowania antykoagulantów w DIC.

W bardziej zaawansowanych postaciach DIC, gdy liczba płytek krwi spada poniżej 20 000/ μ l lub występują krwawienia, postępowanie obejmuje stosowanie preparatów krwiopochodnych i czynników krzepnięcia, a ew. dawki heparyny należy zindywidualizować.

3.2. Przeciwpłytkowe (kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel)

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Brak jest wystarczających danych przemawiających za zalecaniem lub niezalecaniem rutynowego stosowania leków przeciwpłytkowych w COVID-19.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych dowodów naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu stosowanych w leczeniu COVID-19**²³, opublikowanego na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2020/11/AOTMiT_COVID_19_Przegląd_Kwas-acetylosalicylowy_kłopidogrel_v1.0_2020_11_20.pdf

U pacjentów z wysokim stężeniem D-dimeru (powyżej 4 razy górna granica normy, zwykle >2000j), u których notuje się spadek liczby płytek krwi, obniżenie stężenia fibrynogenu i wydłużenie czasu protrombinowego, leki przeciwpłytkowe mogą być stosowane w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju DIC (rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego) – wg Cartin-Ceba 2011²⁴, leczenie przeciwpłytkowe może znamienne zmniejszać ryzyko wykrzepiania (OR=0,23, 95%CI: 0,10; 0,50). Należy je odstawić u chorych leczonych heparyną.

4. Leki wspomagające

4.1. Witamina C

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Brak jest wystarczających danych przemawiających za zalecaniem lub niezalecaniem stosowania witaminy C u pacjentów z COVID-19.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych dowodów naukowych, przeprowadzoną w ramach niesystematycznego przeglądu doniesień naukowych dla witaminy C stosowanej w leczeniu COVID-19.

4.2. Witamina D**Zalecenie (Konsensus Ekspertów)**

- A. Zaleca się rutynową suplementację witaminy D3 (cholekalcyferol 1000 j/d) u wszystkich chorych w okresie jesienno-zimowym.
- B. U pacjentów w postaci umiarkowanej i ciężkiej (Tabela 5) można rozważyć stosowanie wyższych dawek witaminy D3.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych dowodów naukowych, przeprowadzoną w ramach niesystematycznego przeglądu doniesień naukowych dla witaminy D stosowanej w leczeniu COVID-19.

W pojedynczym badaniu z randomizacją (Castillo 2020²⁵) małej grupy chorych z COVID-19, części pacjentów przy przyjęciu do szpitala oraz w dniach 3. i 7. podano doustnie 25-hydroksywitaminę D3 lub placebo. Z grupy placebo 50% pacjentów trafiło na oddział intensywnej terapii, w porównaniu do 2% pacjentów z grupy przyjmującej witaminę 25-OH-D3, co wskazuje na możliwą jej skuteczność. Wyniki badania należy jednak traktować jako generujące hipotezę badawczą, którą należy zweryfikować w badaniu z randomizacją. Na przełomie roku 2020/2021 oczekiwane są wyniki dużych prób z randomizacją, które mogą odpowiedzieć na istniejące wątpliwości i wpłynąć na treść przyszłych Zaleceń.

ANEKS 1.

Tabela 1. Skala SIC (ang. Sepsis-Induced Coagulopathy)

Skala SIC		
Parametr	Wartość	Liczba punktów
INR	≤1,2	0
	>1,2 do 1,4	+1
	1,4	+2
Liczba płytek krwi (x 10 ⁹ /l)	≥150	0
	100 do <150	+1
	<100	+2
Skala SOFA	0	0
	1	+1
	≥2	+2
Interpretacja wyniku		
Suma punktów	Ryzyko zgonu w ciągu 28 dni	
0-1	0%	
2	20%	
3	19%	
4	30%	
5	32%	
6	46%	

SIC (ang. Sepsis-Induced Coagulopathy) – koagulopatia indukowana przez sepsę; INR (ang. International Normalized Ratio) – międzynarodowy współczynnik znormalizowany; SOFA (ang. Sepsis-related Organ Failure Assessment) – skala niewydolności narządów związanej z sepsą

Tabela 2. Skala ryzyka wystąpienia DIC (ang. Disseminated Intravascular Coagulation) wg ISTH

Skala DIC		
Parametr	Wartość	Liczba punktów
Liczba płytek krwi (x 10 ⁹ /L)	≥100	0
	50 do <100	+1
	<50	+2
Stężenie D-dimeru lub FDP	niepodwyższone	0
	umiarkowanie podwyższone	+2
	znacznie podwyższone	+3
Czas protrombinowy (s)	< 3	0
	3 do <6	+1
	≥6	+2
Stężenie fibrynogenu (g/L)	≥1	0
	<1	+1
Interpretacja wyniku		
Suma punktów	Interpretacja	
<5	Nie wskazuje na jawny zespół DIC; możliwość subklinicznego DIC; należy powtórzyć algorytm za 1-2 dni	
≥5	Rozpoznanie ostrego DIC – należy powtarzać algorytm codziennie	

ISTH (ang. International Society on Thrombosis and Haemostasis) – Międzynarodowe Stowarzyszenie Zakrzepicy i Hemostazy; DIC (ang. disseminated intravascular coagulation) – rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe; FDP (ang. fibrin degradation products) – produkty degradacji fibryny

Tabela 3. Skala SOFA (ang. Sepsis-related Organ Failure Assessment)

Skala SOFA		
Parametr	Wartość / Opis	Liczba punktów
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg) / wentylacja mechaniczna (WM)	≥400	0
	300-399	+1
	200-299	+2

Skala SOFA		
Parametr	Wartość / Opis	Liczba punktów
	≤199 (bez WM)	+2
	100-199 (+ WM)	+3
	<100 (+WM)	+4
Liczba płytek krwi (x 10 ⁹ /μL)	≥150	0
	100-149	+1
	50-99	+2
	20-49	+3
	< 20	+4
Skala Glasgow	15	0
	13-14	+1
	10-12	+2
	6-9	+3
	<6	+4
Bilirubina (mg/dL / μmol/L)	<1,2 (<20)	0
	1,2-1,9 (20-32)	+1
	2,0-5,9 (33-101)	+2
	6,0-11,9 (102-204)	+3
	≥12,0 (>204)	+4
Średnie ciśnienie tętnicze LUB konieczność stosowania leków wazoaktywnych (dawki w mcg/kg/min)	Brak hipotensji	0
	MAP <70 mmHg	+1
	dopamina ≤5 lub dobutamina (jakakolwiek dawka)	+2
	dopamina >5, epinefryna ≤0,1 LUB norepinefryna ≤0,1	+3
	dopamina >15, epinefryna >0,1 LUB norepinefryna >0,1	+4
Kreatynina mg/dL (μmol/L) (lub OUP)	<1,2 (<110)	0
	1,2-1,9 (110-170)	+1
	2,0-3,4 (171-299)	+2
	3,5-4,9 (300-440) LUB UOP <500 mL/dz	+3
	≥5,0 (>440) LUB UOP <200 mL/dz	+4
Interpretacja wyniku		
Suma punktów	Ryzyko zgonu	
	dla wyjściowej liczby punktów	dla najwyższej liczby punktów
0-1	0,0%	0,0%
2-3	6,4%	1,5%
4-5	20,2%	6,7%
6-7	21,5%	18,2%
8-9	33,3%	26,3%
10-11	50,0%	45,8%
12-14	95,2%	80,0%
>14	95,2%	89,7%
Średnia liczba punktów	Ryzyko zgonu	
0-1,0	1,2%	
1,1-2,0	5,4%	
2,1-3,0	20,0%	
3,1-4,0	36,1%	
4,1-5,0	73,1%	
>5,1	84,4%	

UOP (ang. urine output) – objętość oddawanego moczu, MAP (ang. mean arterial pressure) – średnie ciśnienie tętnicze; WM – wentylacja mechaniczna

Tabela 4. Skala Padewska – czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)

Skala Padewska*	
Czynnik	Liczba punktów
Czynna choroba nowotworowa (chorzy z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych lub z przerzutami odległymi, którzy otrzymali chemioterapię lub radioterapię w ciągu ostatnich 6 mies.)	3
Przebyta ŻChZZ (poza zakrzepicą żył powierzchownych)	3
Unieruchomienie (przewidywana konieczność przebywania w łóżku [z możliwością korzystania z łazienki/toalety] z powodu niesprawności chorego lub polecenia lekarza przez ≥ 3 dni)	3
Rozpoznana trombofilia (niedobór antytrombiny, białka C lub S, czynnik V Leiden, mutacja G20210A genu protrombiny lub zespół antyfosfolipidowy)	3
Niedawny (≤ 1 mies.) uraz lub zabieg operacyjny	2
Wiek ≥ 70 lat	1
Niewydolność serca lub niewydolność oddechowa	1
Świeży zawał serca lub udar niedokrwieny mózgu	1
Ostre zakażenie lub choroba reumatologiczna	1
Otyłość (BMI ≥ 30 kg/m ²)	1
Leczenie hormonalne	1
Interpretacja wyniku	
Suma punktów	Interpretacja
≥ 4	Duże ryzyko ŻChZZ

*Stosowana u chorych leczonych zachowawczo; ŻChZZ - żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; BMI (ang. body mass index) – wskaźnik masy ciała

Tabela 5. Klasyfikacja ciężkości choroby

Klasyfikacja ciężkości choroby		
Stopień*	Postać**	Charakterystyka*
Stopień 1	Bezobjawowy lub skąpoobjawowy	Łagodna
Stopień 2	Objawowy bez cech niewydolności oddychania (klasyfikacja MEWS <3 pkt)	Umiarkowana
Stopień 3	Ciężkie zapalenie płuc z niewydolnością oddychania / pre-ARDS (klasyfikacja MEWS 3-4 pkt)	Ciężka
Stopień 4	ARDS / niewydolność wielonarządowa (klasyfikacja MEWS >4 pkt)	Bardzo ciężka

*Zgodnie z Zaleceniami w COVID-19, wersja 1.1; **Na potrzeby aktualizacji Zaleceń w COVID-19 w zakresie farmakoterapii (wersja 2.0) do każdego z 4 stopni ciężkości choroby przypisano odpowiadającą postać choroby

Tabela 6. Zmodyfikowana Punktacja Wczesnego Ostrzegania (*Modified Early Warning Score - MEWS*)

Skala MEWS							
Punkty	3	2	1	0	1	2	3
Częstość oddechów (min ⁻¹)		≤ 8		9–14	15–20	21–29	> 29
Tętno (min ⁻¹)		≤ 40	41–50	51–100	101–110	111–129	> 129
Skurczowe ciśnienie tętnicze (mmHg)	≤ 70	71–80	81–100	101–199		≥ 200	
Wydalenie moczu (ml/kg/h)	< 10ml/h	< 0,5		> 0,5			
Ciepłota ciała (°C)		≤ 35	35,1–36	36,1–38	38,1–38,5	≥ 38,6	
Objawy neurologiczne				Świadomy	Reagujący na głos	Reagujący na ból	Brak reakcji

ANEKS 2.

Załącznik 1. Zgłoszony przez Ekspertów rzeczywisty lub potencjalny konflikt interesów

Zgłoszony rzeczywisty lub potencjalny konflikt interesów przedstawiono poniżej:

*Imię i nazwisko (numery pytań, w których deklarowano potencjalny konflikt interesów); „-” oznacza brak zadeklarowanego konfliktu interesów w ramach któregośkolwiek z pytań; *brak aktualizacji DKI (aktualne na listopad 2020 r.)*

Prof. dr hab. n. med. Rafał Niżankowski (-), Prof. dr hab. n. med. Michał Myśliwiec (-), Prof. dr hab. n. med. Piotr Szymański (9), Dr hab. n. med. Mirosław Czuczwar (4), Prof. dr hab. n. med. Robert Flisiak (1,2,7,8), Prof. dr hab. n. med. Justyna Kowalska (3,4,7,8), Prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna (9)*, Prof. dr hab. med. Rafał Krenke (10), Prof. nadzw. dr hab. med. Dariusz Maciejewski (1)*, Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska (1,2), Prof. dr hab. med. Anna Piekarska (-), Prof. dr hab. Krzysztof Pyrc (-)*, Prof. dr hab. n. med. Piotr Radziwon (5,8)*, Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Simon (4), Prof. dr hab. n. med. Wojciech Szczeklik (-), Dr n. med. Konstanty Szuldrzyński (-), Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Tomaszewicz (1,2), Prof. dr hab. n. med. Andrzej Horban (brak złożonej DKI), Prof. dr hab. n. med. Radosław Owczuk (-)*, Prof. dr hab. n. med. Miłosz Parczewski (-)*, Dr n. med. Radosław Sierpiński (-)*

Załącznik 2. Deklaracja konfliktu interesów (DKI) – formularz

DEKLARACJA UJAWNIEŃ KONFLIKTU INTERESÓW⁴

Dotyczy aktywności realizowanej w ramach zespołu ekspertów powołanego do realizacji zlecenia Ministra Zdrowia dotyczącego przygotowania, w oparciu o dostępne dowody naukowe i istniejące wytyczne, propozycji wszechstronnego, wielospecjalistycznego zestawu kluczowych zaleceń odnoszących się do organizacji i postępowania medycznego (diagnostyki i leczenia) w zakresie opieki nad pacjentami z zakażeniem wirusem SARS-COV-19.

NAZWISKO I IMIĘ:

NAZWA PANELU/I:

Poniższe pytania mają na celu umożliwienie członkom grupy oceniającej wytyczne ujawnienie wszelkich rzeczywistych lub potencjalnych konfliktów interesów w odniesieniu do ich działań w zakresie opracowywania wytycznych. Konflikt interesów obejmuje również udział oceniających w opracowywaniu lub zatwierdzaniu którychkolwiek z wytycznych źródłowych podlegających przeglądowi w ramach opracowywanej, nowej adaptacji. Może on również obejmować związki z firmami farmaceutycznymi lub innymi korporacjami, których produkty lub usługi są powiązane z zakresem wytycznych. Interesy finansowe lub związki wymagające ujawnienia obejmują honoraria, usługi konsultingowe, zatrudnienie lub posiadanie akcji, ale nie są do tego ograniczone.

Celem deklaracji jest zidentyfikowanie przez uczestników oceny wytycznych wszelkich możliwych konfliktów interesów związanych z jakimikolwiek rozpatrywanymi wytycznymi, aby członkowie grupy oceniającej mogli sformułować własny osąd, jednocześnie biorąc pod uwagę konflikt interesów innych członków grupy.

Ujawnienie istniejącego lub potencjalnego konfliktu interesów nie wyklucza osoby z udziału w pracach nad wytycznymi, ale musi być znane wszystkim uczestnikom i osobom korzystającym z Wytycznych.

Proszę odpowiedzieć na każde z poniższych pytań, zakreślając „NIE” albo „TAK”. W przypadku udzielenia odpowiedzi „TAK” na którekolwiek pytanie, proszę opisać charakter interesu lub związku oraz określić powiązany podmiot komercyjny.

1. UDZIAŁ W OPRACOWYWANIU WYTYCZNYCH

Czy był Pan zaangażowany / była Pani zaangażowana w opracowywanie którychkolwiek z rozpatrywanych wytycznych (np. jako członek komitetu opracowującego wytyczne)?

NIE TAK

Jeśli TAK, proszę podać wytyczne i opisać swoje zaangażowanie:

Tytuł wytycznych:

2. ZATWIERDZENIE WYTYCZNYCH

Czy uczestniczył Pan / uczestniczyła Pani bezpośrednio w jakichkolwiek procesach celem formalnego zatwierdzenia którychkolwiek z rozpatrywanych wytycznych?

NIE TAK

Jeśli TAK, proszę podać wytyczne i opisać swoje zaangażowanie:

⁴ na podstawie: *The ADAPTE Collaboration (2009). The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. Dostępne pod adresem: <http://www.g-i-n.net>. - zmodyfikowane*

Tytuł wytycznych:

3. ZATRUDNIENIE

Czy jest Pan lub był zatrudniony / jest lub była Pani zatrudniona przez autora wytycznych lub podmiot mający interes komercyjny w którychkolwiek z rozpatrywanych wytycznych?

NIE TAK

Jeśli TAK, proszę opisać:

4. DORADZTWO

Czy pracował Pan / pracowała Pani jako konsultant dla dowolnego autora wytycznych lub podmiotu, który ma komercyjny interes w którejkolwiek z rozpatrywanych wytycznych?

NIE TAK

Jeśli TAK, proszę opisać:

5. INTERESY DOTYCZĄCE WŁASNOŚCI – CZĘŚĆ A

Czy posiada Pan/Pani jakiekolwiek udziały (w tym opcje na akcje) w jakiegokolwiek jednostce, której akcje nie są przedmiotem publicznego obrotu, która ma komercyjny interes w którejkolwiek z rozpatrywanych wytycznych?

NIE TAK

Jeśli TAK, proszę opisać:

6. INTERESY DOTYCZĄCE WŁASNOŚCI – CZĘŚĆ B

Czy posiada Pan/Pani jakiekolwiek udziały (w tym opcje na akcje, ale z wykluczeniem inwestycji pośrednich (portfelowych) z wykorzystaniem funduszy inwestycyjnych itp.) o wartości 1500 USD lub wyższej w jakimkolwiek podmiocie, który ma interes komercyjny w którejkolwiek z rozpatrywanych wytycznych?

NIE TAK

Jeśli TAK, proszę opisać:

7. FINANSOWANIE BADAŃ

Czy obecnie otrzymuje lub otrzymywał Pan / otrzymuje lub otrzymywała Pani fundusze na badania od dowolnego podmiotu, który ma interes komercyjny w którejkolwiek z rozpatrywanych wytycznych?

NIE TAK

Jeśli TAK, proszę opisać:

8. HONORARIA

Czy otrzymał Pan / otrzymała Pani honoraria lub prezenty o wartości równej lub wyższej niż 3500 USD rocznie lub 7500 USD w ciągu ostatnich trzech lat od autora wytycznych lub podmiotu mającego komercyjny interes w którejkolwiek z rozpatrywanych wytycznych lub od twórców którejkolwiek z rozpatrywanych wytycznych?

NIE TAK

Jeśli TAK, proszę opisać:

9. INNE POTENCJALNE KONFLIKTY INTERESÓW

10. POTENCJALNE KONFLIKTY INTERESÓW OSÓB BLISKICH (MAŁŻONKA, ZSTĘPNYCH I WSTĘPNYCH W LINII PROSTEJ ORAZ OSÓB, Z KTÓRYMI PAN/PANI POZOSTAJE WE WSPÓLNYM POŻYCIU)

PODPIS

DATA

Piśmiennictwo

1. Zalecenia w COVID-19. Polskie zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne oraz organizacyjne w zakresie opieki nad osobami zakażonymi lub narażonymi na zakażenie SARS-CoV-2 (wersja 1.1, 25 kwietnia 2020 r.), AOTMiT
2. Przegląd doniesień naukowych dla remdesiwiru w COVID-19 (wersja 1.1, 20 listopada 2020 r.), AOTMiT
3. Przegląd doniesień naukowych dla terapii skojarzonej baricytynib + remdesiwir w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 26 kwietnia 2021 r.)
4. Przegląd doniesień naukowych dla hydroksychlorochiny i chlorochiny stosowanych w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 14 października 2020 r.), AOTMiT
5. Przegląd doniesień naukowych dla amantadyny stosowanej w leczeniu COVID-19 (wersja 1.1, 19 listopada 2020 r.), AOTMiT
6. Przegląd doniesień naukowych dla lopinawiru/rytonawiru stosowanych w COVID-19 (wersja 1.0, 5 sierpnia 2020 r.), AOTMiT
7. Przegląd doniesień naukowych dla fawipirawiru stosowanego w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 22 września 2020 r.), AOTMiT
8. Przegląd doniesień naukowych dla interferonu beta stosowanego w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 16 listopada 2020 r.), AOTMiT
9. Przegląd doniesień naukowych dla osocza ozdrowieńców stosowanego w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 22 września 2020 r.), AOTMiT
10. Przegląd doniesień naukowych dla bamlanivimabu (LY-CoV555) w leczeniu COVID-19 (wersja 1.1, 23 marca 2021 r.), AOTMiT
11. Przegląd doniesień naukowych dla iwermektyny w leczeniu oraz profilaktyce COVID-19 (wersja 1.0, 4 lutego 2021 r.), AOTMiT
12. Przegląd doniesień naukowych dla kortykosteroidów stosowanych w COVID-19 – aktualizacja (wersja 1.1, 3 listopada 2020 r.), AOTMiT
13. Horby P., Lim W., Emberson J. et al.: Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *The New England Journal of Medicine*, published online July 17, 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
14. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J.* 2020 Sep 17:2002808. doi: 10.1183/13993003.02808-2020
15. Przegląd doniesień naukowych dla tocilizumabu stosowanego w leczeniu COVID-19 (wersja 1.1, 12 marca 2021 r.), AOTMiT
16. Przegląd doniesień naukowych dla anakinry stosowanej w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 16 listopada 2020 r.), AOTMiT
17. Przegląd doniesień naukowych dla heparyn stosowanych w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 22 października 2020 r.), AOTMiT
18. <https://www.mdcalc.com/sepsis-induced-coagulopathy-sic-score>
19. <https://www.mdcalc.com/isth-criteria-disseminated-intravascular-coagulation-dic>
20. <https://www.mdcalc.com/sequential-organ-failure-assessment-sofa-score>
21. Zawilska K., Niżankowski R. Profilaktyka pierwotna ŻChZZ. *Medycyna Praktyczna – Interna*, data aktualizacji: 10 sierpnia 2020 r.
22. Wada H., Thachil J., Di Nisio M. et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2013; 11: 761-7
23. Przegląd doniesień naukowych dla kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 20 listopada 2020 r.), AOTMiT
24. Cartin-Ceba R., Valerio-Rojas J., Cabello-Garza J., Kelm D. J., Gajic O. Antiplatelet Therapy And Disseminated Intravascular Coagulation In Septic Shock Patients: Propensity Score Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 183;2011
25. Castillo M.E., Costa L.M.E, Barrios J.M.V. et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, available online 29 August 2020