

Pakiet działań w leczeniu COVID-19 dla pacjentów hospitalizowanych:

Spis treści:

1. Leki przeciwwirusowe

1.1 Remdesiwir (Veclury)

2. Leki przeciwzapalne:

2.1. Glikokortykosteroidy (GKS)

2.1.1. Glikokortykosteroidy systemowe

2.1.2. Glikokortykosteroidy wziewne

2.2. Tocilizumab (RoActemra)

2.3. Baricytynib (Olumiant)

3. Profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe

3.1. Profilaktyka przeciwkrzepliwa u pacjentów hospitalizowanych, którzy dotychczas nie stosowali antykoagulantów

3.1.1. wskazania do dawek profilaktycznych

3.1.2. wskazania do dawek terapeutycznych

3.2. Leczenie przeciwkrzepliwe u pacjentów uprzednio stosujących antykoagulanty.

3.3 Postępowanie w razie podejrzenia HIT

4. Antybiotyki.

5. Kontrola glikemii.

6. Tlenoterapia.

7. Rehabilitacja

8. Żywnienie.

9. Płynoterapia.

10. Podaż leków przeciwłękowych i zmniejszanie duszności.

11. Leczenie przeciwkaszlowe.

12. leczenie przeciwgorączkowe

## 1. Leki przeciwwirusowe

### 1.1 Remdesiwir (Veclury)

- w okresie replikacji wirusa, zazwyczaj nie później niż 5-7 dni od pierwszych objawów choroby,
- przez 5-10 dni,
- u pacjentów z udokumentowanym obrazowo zapaleniem płuc i saturacją krwi obwodowej tlenem (SpO<sub>2</sub>) ≤94% (przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym).

DAWKOWANIE: pierwszego dnia 200 mg, od drugiego dnia 100 mg 1x dz.

## 2. Leki przeciwzapalne:

### 2.1. Glikokortykosteroidy (GKS)

2.1.1. Glikokortykosteroidy systemowe - nie zaleca się stosowania GKS, podawanych systemowo u pacjentów z łagodną postacią COVID-19 w i ciągu pierwszych 5-7 dni choroby, czyli w okresie namnażania się wirusa w drogach oddechowych.

- a. deksometazon 6-8mg/dobę, przez 7-10 dni, u pacjentów którzy wymagają tlenoterapii, z saturacją krwi < 93% (przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym),
- b. metyloprednizolon 250mg/d przez 3 dni lub 2x0,5mg/kg/d przez 5 dni u pacjentów z ciężkim przebiegiem, SpO<sub>2</sub> < 90% (przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym).

2.1.2. Glikokortykosteroidy wziewne - budesonid można stosować jako leczenie uzupełniające, wraz z lekami rozszerzającymi oskrzela u pacjentów z obturacją.

2.2. Tocilizumab (RoActemra) - Lek przeciwcytokinowy, przeciwciało monoklonalne blokujące receptor dla IL-6

- pacjenci z hipoksją i znacznym nasileniem stanu zapalnego, o ile nie jest on związany z nadkażeniem bakteryjnym (należy oznaczyć PCT przed włączeniem leku)

Kryteria włączenia leczenia :

- 1) Saturacja <92% oraz CRP 75mg/L ( o ile brak nadkażenia bakteryjnego) lub,
- 2) Saturacja <90% i stężenie IL-6 > 100pg/ml
- 3) Przeciwwskazany u chorych z:
  - bezwzględnie liczbą granulocytów obojętnochłonnych <2000/μl.
  - aktywną gruźlicą

W przypadku chorych wentylowanych mechanicznie, tocilizumab należy podać nie później niż po upływie 1 doby od wdrożenia wspomaganego oddechowego

DAWKOWANIE: 800mg gdy masa ciała > 90kg, 90kg < 600 mg >65kg i 400mg <65 kg. Przy braku poprawy klinicznej drugą dawkę można podać w odstępie 8 -24 h.

2.3. Baricytynib (Olumiant) - wybiórczy i odwracalny inhibitor kinaz JAK1 i JAK2.  
- dla chorych z umiarkowanym i ciężkim przebiegiem,  
- lek podwyższa ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, należy zwrócić szczególną uwagę na ocenę ryzyka i rozważyć stosowanie profilaktyczne HDCz w dawce pośredniej.

DAWKOWANIE: 4mg 1xdz dziennie do końca hospitalizacji, ale nie dłużej niż 14 dni

### 3. Profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe

- odradza się stosowanie doustnych antykoagulantów w ramach terapii i prewencji ŻChZZ w ciężkiej postaci COVID-19 i u pacjentów niestabilnych,
- należy wykonywać pomiary stężenia D-dimeru u wszystkich chorych hospitalizowanych co 24-48 h,

3.1. Profilaktyka przeciwkrzepliwa u pacjentów hospitalizowanych, którzy dotychczas nie stosowali antykoagulantów

#### 3.1.1. wskazania do dawek profilaktycznych:

- standardowa dawka profilaktycznej HDCz np. enoksaparyna (Clexane, Neoparin) tj. 40 mg s.c/d, a u osób powyżej 100 kg 0,5 mg/kg m.c/d w zaokrągleniu w górę do pełnych 10 mg (możliwe jest podawanie HDCz w 2 dawkach podzielonych),
- fondaparynuksu (Arixtra) 2,5 mg s.c/d zamiast HDCz w razie przebytego epizodu małopłytkowości indukowanej heparyną (HIT) lub innych działań niepożądanych HDCz (np. uczulenie).
- u pacjentów wysokiego ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych enoksaparyna (Clexane, Neoparin) w dawce pośredniej, tj. 1 mg/kg m.c, preferencyjnie w 2 dawkach podzielonych tj. 0,5 mg/ kg m.c. co 12h;

Czynniki wysokiego ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych, które należy uwzględnić wybierając dawkowanie HDCz w prewencji:

- przebyte ŻChZZ
- znana trombofilia
- aktywny proces nowotworowy
- współistnienie przewlekłych chorób zapalnych np. nieswoistych zapaleń jelit, reumatoidalnego zapalenia stawów itp
- wiek > 75 lat
- unieruchomienie zwł. przy HFNO, NIV, respiratoroterapii,
- szybkie narastanie stężenia D-dimeru ok. 1000 ng/ml/24h (1mg/l/24h) lub więcej

### 3.1.2.wskazania do dawek terapeutycznych:

objawy kliniczne sugerujące:

- zatorowość płucną,
- echokardiograficzne cechy przeciążenia prawej komory,
- zakrzepicę żył głębokich
- rozważenie w przypadku szybkiego wzrostu stężenia D-dimeru do wartości przekraczających 3000-5000 ng/ml (3-5 mg/l) mimo stosowania dawek pośrednich HDCz.

### 3.2. Leczenie przeciwkrzepliwe u pacjentów uprzednio stosujących antykoagulanty:

3.2.1. Antagoniści witaminy K z powodu implantacji mechanicznej zastawki serca lub skrzepliny w jamie serca – zamiana na HDCz w dawkach terapeutycznych pod kontrolą aktywności anty Xa;

Jednak u stabilnych chorych w stadium 2 COVID-19 z implantowaną mechaniczną zastawką można kontynuować dotychczasową antykoagulację z regularnym codziennym monitorowaniem INR.

Zalecany przedział terapeutyczny anty-Xa przy stosowaniu HDCz we wstrzyknięciach co 12h, to 0,6-1,2 j./ml (w próbce krwi pobranej 4h po ostatnim wstrzyknięciu HDCz).

3.2.2 U stabilnych chorych stadium 2 COVID-19 stosujących przed przyjęciem do szpitala doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (NOAC) z powodu migotania przedsionków lub przebytej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej - kontynuacja dotychczasowego leczenia przeciwkrzepliwego.

3.2.3. Zalecamy u chorych z rozpoznaniem ŻChZZ w czasie hospitalizacji stosowanie dawek terapeutycznych HDCz, np. enoksaparyny (Clexane, Neoparin) w dawce 1 mg/kg m.c. s.c co 12h.

3.1 i 3.2. Przy stosowaniu HDCz sugerujemy oznaczanie aktywności anty-Xa przy CrCl<30 ml/min, dużej masie ciała >100 kg, przy malej masie ciała <40-50 kg, lub wystąpieniu objawów krwawienia/progresji zakrzepicy mimo leczenia.

3.3 W razie podejrzenia HIT należy niezwłocznie odstawić stosowane HNF bądź HDCz i włączyć fondaparynuks (Arixte) w dawce terapeutycznej zgodnej z charakterystyka produktu (5 mg/d s.c, przy masie <50kg; 7,5mg/d s.c, przy masie ciała 50-100kg lub 10 mg/d s.c przy masie ciała >100kg s.c. Jeśli jest to możliwe, wskazane jest wykonanie oznaczeń potwierdzających rozpoznanie HIT.

## 4. Antybiotyki

**Każdy pacjent kwalifikowany do HFNO/NIV powinien mieć pobrany wymaz z nosa na nosicielstwo S.aureus MSSA/MRSA.**

Nie zaleca się stosowania antybiotyków u pacjentów bez nadkażenia bakteryjnego.

Wskazania do antybiotykoterapii nie są jednoznaczne, można posiłkować się PCT, leukocytozą, rozmazem neutrofilowym, torem gorączki, charakterem kaszlu, zmianami osłuchowymi. Przy podejrzeniu infekcji bakteryjnej należy pobrać 2 posiewy krwi, posiew moczu i badanie ogólne, jeśli to możliwe wydzielinę z dróg oddechowych.

W przypadku podejrzenia lub potwierdzonego bakteryjnego zapalenia płuc towarzyszącego COVID-19 należy zastosować:

Amoksycylina/klawulanian 1,2g co 8 godz. lub 2,2g co 8-12 godz.  <u>lub</u> Ceftriakson 2g co 12-24 godz w zależności od ciężkości zakażenia	+	Klarytromycyna 500 mg co 12 godz:  – jeśli zapalenie płuc bakteryjne występuje we wczesnej dobie hospitalizacji (do 4 doby) i podejrzewamy atypowe zap. płuc,  – preferowana droga doustna, lek iv może powodować zapalenie i zakrzepicę żylną  – ryzyko hipoglikemii u pacjentów leczonych pochodnymi sulfonylomocznika
---	---	--

Przy niepowodzeniu I-szego rzutu:

Piperacylina/Tazobactam 4,5g co 6-8 godz w zależności od ciężkości zakażenia

W przypadku wysokiego ryzyka zakażenia o etiologii MRSA, np. potwierdzone nosicielstwo, wcześniejsze zakażenia o etiologii MRSA, ognisko epidemiologiczne MRSA w oddziale – należy dołączyć do leczenia wankomycynę lub linezolid 600mg co 12 godz.

**Nie zaleca się rutynowego stosowania fluorochinolonów.**

## 5. Kontrola glikemii

- odstawienie metforminy!
- Pacjent z zapaleniem płuc o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego z reguły wymaga odstawienia leków przeciwcukrzycowych i zastosowania insulinoaterapii na czas ostrego stanu infekcyjnego.
- W leczeniu hiperglikemii wywołanej przez stosowanie glikokortykosteroidów preferowana jest insulina podawana w modelu intensywnej insulinoaterapii (można także podawać tylko preparaty krótko działające/szybko działające insuliny przed posiłkami, jeśli glikemia na czczo i przed posiłkami jest akceptowalna).
- Insulinoaterapię należy rozpocząć przy utrzymującej się hiperglikemii  $\geq 180$  mg/dl (10 mmol/l). Po jej wdrożeniu rekomendowanym zakresem glikemii jest 140-180 mg/dl

(7,8-10 mmol/l). Ze względu na niekorzystne działanie hipoglikemii nie zaleca się obniżania glikemii < 110 mg/dl.

– Dożylna insulinoterapia:

- stosuje się ciągły wlew dożylny insuliny ludzkiej krótko działającej o stężeniu 1 j./ml, krótki czas półtrwania cząsteczki we krwi krążącej < 15 minut
- szybkość wlewu początkowego można obliczyć według protokołu z Yale: aktualne stężenie glukozy (w mg/dl) podzielić na 100 – wyliczoną dawkę podać najpierw w bolusie, a potem we wlewie dożylnym w ciągu godziny (np. przy glikemii 400 mg/dl jednorazowy bolus wyniesie 4 j., a wlew dożylny początkowo 4 j./godz.). Dalsza prędkość wlewu zależy od wartości glikemii. Gdy glikemie wynoszą 100-200 mg/dl, wystarczające jest zwykle podawanie 0,5-2 j./godz. Nie należy obniżać stężenia glukozy we krwi szybciej niż o 100 mg/dl w ciągu godziny. Glikemię należy kontrolować (np. glukometrem) co 1-2 godziny, w razie potrzeby częściej. Kluczowe jest unikanie hipoglikemii.
- U pacjentów z kwasicą ketonową lub zespołem hiperglikemiczno-hiperosmolalnym początkową dawkę insuliny oblicza się wg wzoru: masa ciała pacjenta (w kg) x 0,1 – taką dawkę podaje się w jednorazowym bolusie dożylnym, a następnie kontynuuje we wlewie z szybkością 0,1 j./kg m.c./godz. (np. pacjent 70 kg – 7 j. dożylnie w bolusie, a następnie wlew dożylny początkowo z prędkością 7 j./godz.).
- 1j insuliny obniża wartość glikemii o ok 20mg/dl u pacjentów bez insulinooporności

## 6. TLENOTERAPIA etapy eskalacji :

- Zawsze należy wykonać pomiar SpO<sub>2</sub> podczas oddychania powietrzem atmosferycznym Jeśli wynosi <90-92% zalecane jest zastosowanie ciągłego pomiaru SpO<sub>2</sub> oraz tlenoterapii:
- Leczenie tlenem - dobór FiO<sub>2</sub> pod kontrolą SpO<sub>2</sub> → Docelowa SpO<sub>2</sub> 92-96%.
- Zalecana eskalacja tlenoterapii
  - wąsy tlenowe (przepływ do 5 l/min, tj. FiO<sub>2</sub> do ok. 0,4)
  - maska z dyszą Venturiego (przepływ do 15 l/min; maks. możliwe FiO<sub>2</sub> do ok. 0,6)
  - maska z rezerwuarem (przepływ do 15 l/min, maks. możliwe FiO<sub>2</sub> do 1,0) - częściowo zwrotna(max. FiO<sub>2</sub> 85%), bezzwrotna(max. FiO<sub>2</sub> do 100%)

Jeśli SpO<sub>2</sub> < 92% pomimo FiO<sub>2</sub> > 0,4 → wykonaj gazometrię krwi tętniczej:

- A. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150 mmHg → konsultacja anestezyjologiczna
- B. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 150 mmHg → rozważ HFNO i/lub NIV

Dodatkowe kryteria włączenia HFNO/NIV: duszność, wysięk oddechowy, tachypnoe, brak poprawy SpO<sub>2</sub> pomimo eskalacji tlenoterapii standardowej.

Zakres parametrów HFNO:

temp. 31stC, 34stC, 37stC;

przepływ 20-60l/min;

stężenie tlenu w mieszaninie 21-100%

Proponowane początkowe parametry HFNO: 15-25l/min, 34stC, FiO<sub>2</sub> 50%.

**ZAWSZE NALEŻY ZACHĘCAĆ PACJENTA DO PRZYJMOWANIA POZYCJI W LEŻENIU: NA BRZUCHU.**

#### Leczenie uzupełniające:

7. Rehabilitacja ogólna i oddechowa.

8. Żywnienie - pacjent z dusznością, na HFNO/NIV, ciężkim przebiegiem infekcji, szczególnie podczas długotrwałego pobytu w szpitalu wymaga wsparcia żywieniowego, należy u nich zastosować wsparcie żywieniowe pod postacią doustnych preparatów typu Nutridrink, Resource oraz uzupełnianie białka preparatem Protifar.

9. Płynoterapia – nawodnienie dożylne i doustne (pomaga utrzymać prawidłową wilgotność śluzówek dróg oddechowych) skrupulatnie prowadzony bilans płynowy (należy wliczać straty z powodu gorączki)

10. Leczenie przeciwłękowe i zmniejszające duszność - u pacjentów z nasilonym lękiem lub dusznością należy rozważyć podaż morfiny w iniekcjach podskórnych(np. 3mg co 3-5 godz.) lub we wlewie ciągłym dożylnym 0,5-1 mg/h (szczególnie u pacjentów na HFNO/NIV).

Leki przeciwłękowe: alprazolam 0,25-0,5mg doustnie 1xdz.

U pacjentów z objawami majaczenia: kwetiapina 25-50mg 2xdz (stopniowe zwiększanie dawki, wg. ChPL)

11. Leczenie przeciwkaszlowe, jeśli kaszel jest uporczywy i utrudnia wypoczynek:

- Thiocodin 1 tabl. Co 6-8 godz. lub na noc,
- levodropropizyna 60mg do 3xdz lub tylko na noc,
- morfina w dawkach frakcjonowanych.

12. leczenie przeciwgorączkowe doustne lub dożylne: Paracetamol 1g co 6 godz. >50 kg m.c., metamizol 1g co 8 godz, ibuprofen 400mg co 8 godz.

#### Piśmiennictwo:

1. Wytyczne AOTM „Farmakoterapia COVID-19 - Aktualizacja”, aktualizacja 14.10.2021r.

2. Wytyczne AOTM „Schemat postępowania w przypadku wystąpienia hipoksji u pacjenta z COVID-19”, Załącznik 7 Algorytm Intensywna Terapia, 20.04.2020r.

3. Stanowisko Nr 3 Forum Naukowego COVID-19 Naczelnej Izby Lekarskiej z dnia 20 marca 2021 r. w sprawie tromboprofilaktyki w COVID-19.
4. Zalecenia diagnostyki i terapii zakażeń SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych z dnia 12 listopada 2021 roku. Aneks 1 do rekomendacji z 26 kwietnia 2021 roku.
5. „Podstawy Żywienia klinicznego” Lobos Sobotka, 2013r.
6. LECZENIE INSULINĄ W ODDZIALE CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH – praktyczne wskazówki, Leszek Czupryniak, Małgorzata Godziejewska-Zawada