

**Mateusz Babicki**

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

# Pacjent z COVID-19 w gabinecie lekarza POZ – możliwości diagnostyki, leczenia oraz profilaktyki w sezonie infekcyjnym 2023/2024

## Streszczenie

COVID-19 jest ostrą chorobą wirusową spowodowaną przez SARS-CoV-2. W ciągu 3 lat trwania pandemii COVID-19 obraz kliniczny choroby ulegał zmianie. W przypadku obecnie dominującego wariantu omikron ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia jest mniejsze. Niemniej COVID-19 wciąż jest niebezpieczny dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Podstawę diagnostyki COVID-19 w POZ stanowią testy antygenowe. W leczeniu dostępne są doustne leki przeciwwirusowe, które wykazują wysoką skuteczność oraz dobry profil bezpieczeństwa. Każdy pacjent powinien otrzymać leczenie objawowe, dostosowane do obrazu klinicznego choroby. Szczepienia pozostają ważnym elementem walki z COVID-19. Obecnie w Polsce dopuszczone są szczepienia u osób od ukończenia 6. miesiąca życia.

## Słowa kluczowe

COVID-19, Paxlovid, szczepienia

## Wstęp

COVID-19 jest ostrą chorobą wirusową spowodowaną przez należący do grupy koronawirusów SARS-CoV-2. Pierwsze informacje o nowej chorobie pojawiły się pod koniec 2019 r., kiedy to stwierdzono zapalenie płuc o niezidentyfikowanej etiologii u mieszkańca miasta Wuhan w Chinach. Po serii badań rozpoznano czynnik etiologiczny i nazwano go SARS-CoV-2. W krótkim czasie wirus rozprzestrzenił się po całym świecie i w marcu 2020 r. *World Health Organization* (WHO) ogłosiła ogólnoswiatową pandemię [1]. Według oficjalnych statystyk w trakcie przeszło 3 lat trwania pandemii rozpoznano ponad 691 mln przypadków COVID-19, a ponad 6,9 mln

ludzi na całym świecie zmarło z powodu choroby [2], jednak zdaniem naukowców rzeczywista liczba chorych oraz zgonów może być dużo wyższa [3]. Zgodnie z oczekiwaniami naukowców SARS-CoV-2 na przestrzeni lat ulegał wielokrotnym mutacjom, co przyczyniało się do zmian w obrazie klinicznym choroby oraz ciężkości jej przebiegu. Od 2022 r. dominującym wariantem na świecie jest omikron, który wykazuje wyższą zakaźność, ale wywołuje chorobę o lżejszym przebiegu klinicznym [4]. W tym czasie pojawiło się kilka różnych subwariantów omikrona, w tym dominujący od stycznia 2023 r. w Polsce i na świecie kraken (XBB.1.5) [5, 6]. Z uwagi na łagodniejszy przebieg choroby, mniejszą śmier-

telność oraz znaczny odsetek osób uodpornionych (szczepienia, przebycie infekcji) WHO ogłosiła 5 maja 2023 r. koniec pandemii COVID-19 i przejście do endemii [7]. W Polsce od 1 lipca 2023 r. zniesiono stan zagrożenia epidemiologicznego i wynikające z tego restrykcje, m.in. obowiązek noszenia maseczek w placówkach opieki zdrowotnej [8]. Niemniej COVID-19 wciąż jest poważną chorobą, zwłaszcza dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka [9].

### Obraz kliniczny COVID-19

COVID-19 jest chorobą wieloukładową, która może powodować pojawienie się objawów nie tylko z układu oddechowego, lecz także przewodu pokarmowego, układu nerwowego i in. Obraz kliniczny COVID-19 ewoluował wraz z pojawianiem się kolejnych mutacji wirusa. Do najczęstszych objawów klinicznych COVID-19 zaliczamy:

- gorączkę lub stan podgorączkowy,
- kaszel,
- uczucie zmęczenia, osłabienie,
- bóle mięśniowo-stawowe,
- ból gardła,
- ból głowy,
- objawy kataralne (uczucie zatkania nosa, katar),
- duszność,
- biegunkę,
- wymioty.

Zaburzenia węchu i/lub smaku, niegdyś uważane za patognomiczne dla COVID-19, obecnie występują rzadko. W przebiegu choroby mogą się również pojawić zmiany skórne i świąd skóry. U części pacjentów występują objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego i cechy zapalenia mięśnia sercowego. Należy jednak pamiętać, że obraz kliniczny COVID-19 może być bardzo różnorodny.

Objawy kliniczne najczęściej pojawiają się 2–14 dni od kontaktu z SARS-CoV-2, przy czym w niemal 95% przypadków rozwijają się w ciągu 11 dni. Nasilenie dolegliwości jest zróżnicowane – od przebiegu bezobjawowego do ciężkiego zapalenia płuc z towarzyszącą ostrą niewydolnością oddechową (*acute respiratory distress syndrome* – ARDS). Obecnie uważa się, że ponad 90–95% przypadków COVID-19 ma charakter bezobjawowy lub łagodny, a ok. 5% przypadków może się wiązać z ciężkim przebiegiem i wymagać hospitalizacji. Ciężkość przebiegu COVID-19 jest uzależniona od wielu czynników, takich jak wiek pacjenta, schorzenia przewlekłe, status szczepienia czy nawet wariant wirusa [9–13]. Do czynników ryzyka ciężkiego przebiegu według *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)

oraz *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) należą:

- wiek, powyżej 65 lat;
- stan immunosupresji (leczenie glikokortykosteroidami w dawce odpowiadającej co najmniej 20 mg prednizolonu przez co najmniej 14 dni, leczenie antymetabolitami, stosowanie leków immunosupresyjnych, aktywne leczenie choroby nowotworowej, zakażenie wirusem HIV, AIDS, pierwotne niedobory odporności itp.);
- ciąża oraz połów;
- palenie tytoniu;
- brak szczepienia przeciwko COVID-19;
- schorzenia przewlekłe:
  - » cukrzyca,
  - » nowotwory – rak płuc, stosowanie chemioterapii, nowotwory z przerzutami,
  - » schorzenia hematologiczne (alogeniczny HSCT w ostatnich 12 miesiącach, autologiczny HSCT w ostatnich 12 miesiącach, szpiczak, zespół mielodysplastyczny, zwłóknienia szpiku, przewlekła białaczka mielomonocytoza),
  - » przewlekła choroba nerek (PChN) w stadium 4 lub 5, stan po przeszczepieniu nerki,
  - » przewlekłe choroby wątroby – marskość wątroby klasy A, B, C według Childa-Pugha po przeszczepie wątroby,
  - » przewlekłe choroby płuc: ciężka astma, rozstrzenie oskrzeli, dysplazja oskrzelowo-płucna, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), śródmiąższowa choroba płuc, stan po przeszczepie płuc, nadciśnienie płucne,
  - » mukowiscydoza,
  - » choroby sercowo-naczyniowe,
  - » otyłość,
  - » schorzenia neurologiczne (stwardnienie rozsiane, miastenia *gravis*, demencja, choroba Parkinsona, choroba Huntingtona, schorzenia neuronu ruchowego),
  - » anemia sierpowatokrwinkowa, talasemia.

Szczególną grupą osób narażonych na ciężki przebieg COVID-19 są pensjonariusze domów opieki oraz osoby z niepełnosprawnością [10, 14, 15].

W dotychczasowych badaniach wykazano, że śmiertelność z powodu COVID-19 globalnie wynosi ok. 1% [16], jednak w ostatnim czasie coraz więcej uwagi zwraca się na wpływ pandemii na oczekiwaną długość życia, która znacząco się skróciła [17].

### Diagnostyka

Rozpoznanie COVID-19 opiera się na dodatnim wyniku badań RT-PCR lub testu antygenowego [10].

Obecnie w ramach POZ nie ma możliwości zlecenia badań RT-PCR, które zostały zarezerwowane dla szpitali, a wciąż stanowią złoty standard diagnostyki COVID-19. Testy antygenowe znajdują się w koszyku świadczeń gwarantowanych POZ i są bezpłatne dla pacjentów. Ponadto zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia od stycznia 2023 r. możliwe jest wykonanie pacjentowi testów *combo 3 w 1*, które obejmują: grypę A/B, RSV oraz SARS-CoV-2, co stanowi istotne narzędzie w diagnostyce COVID-19 oraz jego różnicowaniu z innymi chorobami układu oddechowego [18]. Wykorzystanie testów *combo* daje możliwość wstępnego różnicowania objawów infekcyjnych i może się przyczynić do zwiększenia chęci pacjentów do wykonania testów, co było olbrzymim problemem w poprzednich sezonach. Testy antygenowe wykrywają antygen SARS-CoV-2, a ich zaletą jest prostota wykonania. Wynik jest dostępny w ciągu kilku–kilkunastu minut, dlatego służą one jako tzw. testy przesiewowe. Zaleca się wykorzystanie certyfikowanych testów, których czułość diagnostyczna wynosi  $\geq 90\%$ , a swoistość  $\geq 97\%$ . Najlepszym czasem na wykonanie testu antygenowego jest okres bezpośrednio po pojawieniu się objawów klinicznych, kiedy występuje najwyższy ładunek wirusa. Według zaleceń ECDC test antygenowy należy wykonać w ciągu 5 dni od pojawienia się objawów. Niestety czułość testów antygenowych wobec wariantu omikron może być znacząco niższa niż wobec wariantów alfa i delta [10, 19]. W przypadku rozpoznania COVID-19 wciąż obowiązuje raportowanie wyniku do stacji sanitarno-epidemiologicznej za pośrednictwem druku ZLK-1. Diagnostyka w kierunku COVID-19 powinna być proponowana pacjentom z gorączką i/lub objawami infekcji dróg oddechowych, którzy należą do grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu choroby. Na podstawie zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) do grupy tej zaliczamy:

- pacjentów w stanie immunosupresji (niezależnie od statusu szczepienia);
- osoby w wieku  $> 80$  lat, które nie zostały zaszczepione lub u których czas od pełnego zaszczepienia wynosi  $> 6$  miesięcy;
- osoby w wieku  $> 70$  lat, które nie zostały zaszczepione lub u których czas od pełnego zaszczepienia wynosi  $> 6$  miesięcy, przy obecności jednego z następujących czynników ryzyka:
  - » choroba sercowo-naczyniowa, w tym nieuregulowane nadciśnienie,

- » choroba naczyń mózgowych,
- » przewlekła niewydolność nerek,
- » POChP,
- » cukrzyca,
- » otyłość,
- » aktywna choroba nowotworowa;
- osoby w wieku  $> 60$  lat, które nie zostały zaszczepione lub u których czas od pełnego zaszczepienia wynosi  $> 6$  miesięcy, przy obecności dwóch lub więcej ww. czynników ryzyka [20].

Pacjentów, u których istnieje podejrzenie braku wystarczającej odpowiedzi na szczepienie, należy traktować jako niezaszczepionych [20].

Nie zaleca się rutynowego testowania każdego pacjenta z wymienionymi objawami klinicznymi oraz przed przyjęciem do szpitala lub placówki POZ [13]. Należy pamiętać, że decyzję o zasadności wykonania diagnostyki zawsze ostatecznie podejmuje lekarz na podstawie stanu klinicznego pacjenta oraz badania fizykalnego.

Ocena poziomu przeciwciał IgM oraz IgG nie stanowi podstawy diagnostyki COVID-19 [10].

## Leczenie COVID-19

Leczenie COVID-19 jest uzależnione od stanu klinicznego pacjenta oraz etapu choroby. W warunkach ambulatoryjnych powinni być leczeni pacjenci w stadium 1 (skąpoobjawowym), którzy stanowią dominującą część chorych na COVID-19.

W ramach leczenia COVID-19 wyróżniamy postępowanie objawowe (leczenie wspomagające) oraz leczenie przyczynowe.

### Leczenie przyczynowe

Leczenie przyczynowe COVID-19 obejmuje zastosowanie leków przeciwwirusowych. Obecnie w Polsce dostępny jest preparat dwuskładnikowy zawierający nirmatrelwir i rytonawir (Paxlovid), wydawany na receptę, który 24 lutego 2023 r. decyzją Komisji Europejskiej uzyskał pełne dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej [21].

Paxlovid należy zastosować jak najwcześniej po pojawieniu się objawów klinicznych – maksymalnie do 5 dni. Wynika to z faktu, że mechanizm działania leku polega na jego aktywnym łączeniu się ze specyficznym enzymem wirusa SARS-CoV-2 (3Clpro), co uniemożliwia wirusowi dalszą replikację. Zadaniem leku jest zatem blokada namnażania wirusa, przez co nie jest on skuteczny w późniejszych etapach choroby, kiedy nasilona wiremia doprowadza do zapalenia płuc i fazy hiperzapalnej [10, 22–24]. Potwierdzają to badania kliniczne, w których wykazano, że 5-dniowa

terapia Paxlovidem zmniejszała miano SARS-CoV-2 10-krotnie. W badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie Paxlovidu przez 5 dni wiązało się ze znaczną (86%) redukcją ryzyka hospitalizacji lub zgonu u osób z grup ryzyka rozwoju ciężkiej postaci COVID-19 [23, 25]. Skuteczność leku potwierdzają również badania porejestracyjne (*real-world evidence* – RWE). Zastosowanie Paxlovidu przyczyniło się do redukcji zbiorczego ryzyka hospitalizacji i zgonu o 89% [26]. W badaniu na ponad 180 tys. pacjentów wykazano, że odpowiednie zastosowanie Paxlovidu istotnie zmniejszało ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 (0,54, 95% CI: 0,39–0,75) i zgonu (0,20, 95% CI: 0,17–0,22) zarówno wśród pacjentów szczepionych, jak i nieszczepionych [27].

Co więcej, z uwagi na przytoczony powyżej mechanizm działania w dotychczasowych badaniach *in vitro* wykazano utrzymującą się aktywność nirmatrelwiru wobec wszystkich wariantów wirusa SARS-CoV-2, również względem wariantów omikron [28, 29].

Lek stosuje się w 5-dniowej terapii obejmującej podawanie 2 razy dziennie (co 12 godzin) 2 tabletek zawierających po 150 mg nirmatrelwiru (tabletki różowe) oraz jednej tabletki zawierającej 100 mg rytonawiru (tabletki białe). Dla ułatwienia producent przygotował 5 aluminiowych blistrów na każdy kolejny dzień terapii z oznaczeniem pory dnia, w której dawka leku powinna zostać przyjęta. Schemat 5-dniowy powinien zostać ukończony, nawet jeśli pacjent będzie wymagał hospitalizacji. W przypadku pominięcia dawki, jeśli minęło mniej niż 8 godzin od planowanego czasu przyjęcia, należy zażyć lek, a dalsze dawkowanie prowadzić zgodnie z wcześniejszym schematem. Jeśli upłynęło więcej niż 8 godzin, należy opuścić pominiętą dawkę i przyjąć kolejną zgodnie z pierwotnym schematem. Tabletki przyjmuje się niezależnie od posiłku. Pacjent powinien połknąć je w całości, nie wolno ich żuć, łamać ani rozkruszać [22].

U pacjentów z eGFR w przedziale od  $\geq 30$  ml/min do  $< 60$  ml/min dawki leku należy zmniejszyć do 150 mg nirmatrelwiru i 100 mg rytonawiru (1 tabletki różowa i 1 biała) podawanych co 12 godzin przez 5 dni [10, 22].

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Paxlovid jest wskazany do stosowania u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią COVID-19, którzy nie wymagają tlenoterapii i jednocześnie mają wysokie ryzyko ciężkiego przebiegu choroby. Do tej grupy należą osoby z cukrzycą, nadwagą (BMI  $\geq 25$ ), przewlekłą chorobą płuc (w tym ast-

mą), przewlekłą chorobą nerek, palące tytoń, pacjenci z chorobą immunosupresyjną lub leczeni immunosupresyjnie, z chorobą układu krążenia, nadciśnieniem tętniczym, niedokrwistością sierpowatokrwinkową, zaburzeniami neurorozwojowymi i czynnym nowotworem. Kolejnymi czynnikami ryzyka są zależność funkcjonowania pacjenta od medycznych rozwiązań technologicznych, a także wiek 60 lat i powyżej, niezależnie od chorób współistniejących. Konieczne jest stwierdzenie co najmniej jednego z powyższych czynników ryzyka. Przeciwwskazaniem do stosowania leku jest nadwrażliwość na którykolwiek składnik produktu. Paxlovidu nie należy podawać pacjentom z ciężką niewydolnością wątroby, eGFR  $< 30$  ml/min (w tym pacjentom poddawany przewlekłej hemodializie), dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, a także kobietom w ciąży i w trakcie laktacji oraz osobom poniżej 18. roku życia [10, 22].

Z uwagi na obecność rytonawiru, który jest silnym inhibitorem cytochromu P450 (CYP) 3A, należy pamiętać o możliwych interakcjach lekowych. Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie Paxlovidu i induktorów izoenzymu CYP3A4, np. ryfampicyny, barbituranów, wyciągu z dziurawca, karbamazepiny, z uwagi na możliwy brak skuteczności Paxlovidu w związku z zachodzącymi interakcjami. Dokładne zestawienie interakcji lekowych przedstawiono w tabeli 1 [30]. Podejmując decyzję o włączeniu leku, należy każdorazowo rozważyć bilans korzyści i potencjalnego ryzyka.

W leczeniu przyczynowym COVID-19 możliwe jest również zastosowanie molnupirawiru (Lagevrio). Lek ten poprzez wykorzystanie polimerazy RNA doprowadza do utraty możliwości namnażania się wirusa, w związku z czym jest skuteczny jedynie na początkowym etapie infekcji.

Molnupirawir podaje się w dawce 800 mg co 12 godzin. W praktyce oznacza to przyjmowanie 4 tabletek co 12 godzin [10, 24]. Lek można zażywać niezależnie od posiłków. Leczenie należy rozpocząć jak najwcześniej po pojawieniu się objawów klinicznych, nie później niż w ciągu 5 dni. W razie pominięcia dawki, jeśli od wyznaczonej pory jej przyjęcia upłynęło mniej niż 10 godzin, należy przyjąć ją jak najszybciej i powrócić do zwykłego schematu dawkowania. Jeśli natomiast od wyznaczonego czasu minęło więcej niż 10 godzin, nie zaleca się przyjęcia pominiętej dawki, tylko powrót do wcześniejszego schematu dawkowania. Producent nie zaleca stosowania dawki podwójnej w celu uzupełnienia dawki

Tabela 1. Możliwe interakcje Paxlovidu z innymi lekami

Lek/grupa leków	Istotne wnioski terapeutyczne
leki immunosupresyjne o klirensie metabolicznym CYP3A4 – np. cyklosporyna, takrolimus	rozważyć w uzasadnionych przypadkach prowadzenie terapii monitorowanej stężeniem leków immunosupresyjnych we krwi
leki przeciwartmyczne – amiodaron, propafenon, flekainid	z uwagi na profil PK/PD leków przeciwartmicznych niewielkie ryzyko interakcji o istotnym znaczeniu klinicznym z Paxlovidem
leki przeciwzakrzepowe – NOAC i warfaryna	z uwagi na profil PK/PD leków przeciwzakrzepowych niewielkie ryzyko interakcji o znaczeniu klinicznym, decyzja indywidualna z uwzględnieniem ryzyka wystąpienia krwawień
induktory izoenzymu CYP3A4 – ryfampicyna, barbiturany, wyciągi z dziurawca, karbamazepina	połączenia przeciwwskazane z uwagi na ryzyko nieskuteczności Paxlovidu
benzodiazepiny metabolizowane przez CYP3A4 – np. klorazepan, diazepam	możliwe nasilenie sedacji, w uzasadnionych przypadkach rozważyć zmniejszenie dawki benzodiazepin
statyny – szczególnie simwastatyna, atorwastatyna	ryzyko interakcji zależne od dawki, rozważyć indywidualnie
klarytromycyna	w przypadku konieczności zastosowania antybiotyku makrolidowego
antagoniści wapnia, pochodne 1,4-dihydropirydyny – amlodypina, nitrendypina, lerkaniidypina	niewielkie ryzyko wystąpienia obrzęków w okolicy kostek, możliwa hipotonia, o czym należy poinformować pacjenta
ranolazyna	niewielkie ryzyko interakcji podczas 5-dniowego stosowania Paxlovidu
neratynib, wenetoklaks	ryzyko interakcji należy rozważyć indywidualnie, pacjenci z chorobą nowotworową odnoszą szczególną korzyść ze stosowania Paxlovidu
azolowe leki przeciwgrzybicze – np. itrakonazol	należy rozważyć monitorowanie funkcji wątroby z uwagi na ryzyko hepatopatii

NOAC – doustne leki przeciwzakrzepowe nowej generacji.

Opracowano na podstawie: Babicki M, Tomaszewicz K, Woron J, Mastalerz-Migas A. Paxlovid – pierwszy doustny lek do ambulatoryjnego leczenia COVID-19. *Lekarz POZ* 2022; 8: 18-23 [30].

pominiętej. Lek jest przeznaczony dla pacjentów powyżej 18. roku życia z grupy ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19. Przeciwwskazania do jego stosowania obejmują nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. Obecnie molnupirawir nie jest dostępny z uwagi na wycofanie wniosku rejestracyjnego przez producenta [31].

Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych na tym etapie choroby możliwe jest również wykorzystanie remdesiwiru, który podaje się dożylnie w dawce 200 mg pierwszego dnia, a następnie 100 mg przez kolejne 2 dni [10]. Należy jednak wspomnieć, że decyzją Ministerstwa Zdrowia od marca 2023 r. lek ten nie jest już finansowany ze środków publicznych z uwagi na jego niską skuteczność [32]. Ponadto pozajelitowa forma podaży leku nie jest preferowana w warunkach ambulatoryjnych.

#### Leczenie wspomagające

Leczenie dodatkowe powinno się opierać na obrazie klinicznym. W leczeniu objawowym COVID-19 możliwe jest wykorzystanie:

- leków przeciwbólowych/przeciwgorączkowych w razie wystąpienia bólu i/lub gorączki, przy czym nie ma dowodów na przewagę któregośkolwiek z dostępnych leków (paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne),
- leków przeciwkaszlowych w razie nasilonego, suchego kaszlu (np. kodeina, lewodropropizyna),
- leków wykrztuśnych w razie mokrego kaszlu (np. erdoseteina, acetylocysteina, bromohexyna),
- budesonidu wziewnie w dawce  $2 \times 800 \mu\text{g}$ .

Ponadto zaleca się odpoczynek oraz pozostanie w domu. Obecnie po wykryciu infekcji SARS-CoV-2 nie obowiązuje izolacja chorego ani kwarantanna dla osób z otoczenia, niemniej wciąż zaleca się samoizolację w domu, a pacjent powinien otrzymać eZLA na ten okres.

Stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej powinno być zarezerwowane dla pacjentów przewlekłe unieruchomionych lub ze wskazaniami do profilaktyki przeciwzakrzepowej, innymi niż COVID-19.

Stosowanie antybiotyków i leków przeciwwirusowych jest zasadne jedynie w przypadku nadkażenia bakteryjnego lub koinfekcji wirusem grypy. Decyzji o wdrożeniu antybiotykoterapii nie należy podejmować jedynie na podstawie wyniku CRP, który może być podwyższony z powodu COVID-19.

Podczas wizyty należy poinstruować pacjenta w zakresie samokontroli parametrów życiowych, w tym ciśnienia tętniczego krwi, poziomu saturacji oraz temperatury, a także poinformować go, kiedy powinien szukać wsparcia medycznego [10, 13].

Wskazania do hospitalizacji obejmują:

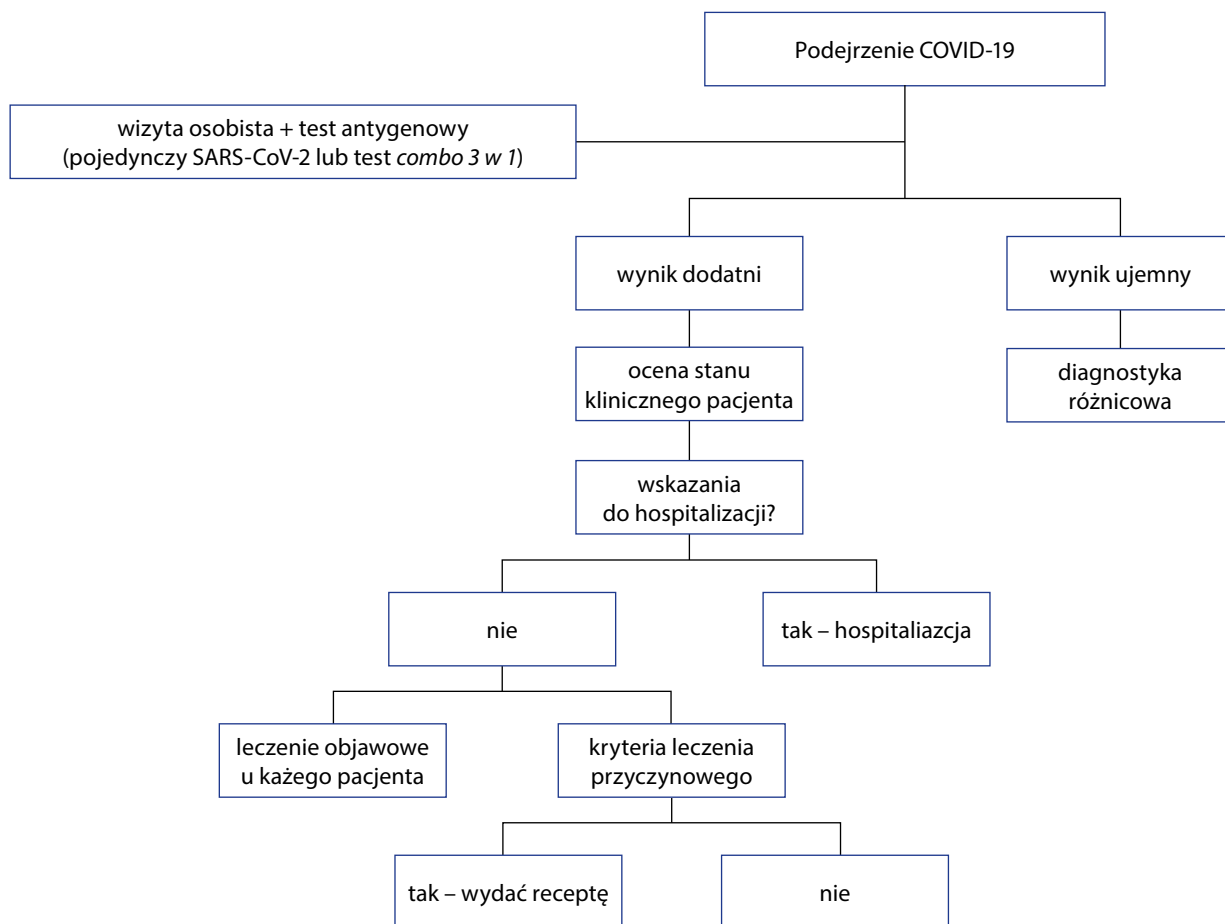
- duszność występującą w spoczynku i utrudniającą mówienie, częstość oddechów powyżej 30/minutę,
- sinicę,
- hipoksemię – saturacja krwi tętniczej tlenem zmierzona pulsoksymetrem < 94% (w przypadku chorych z przewlekłą niewydolnością oddechową, np. POChP, zwłóknienie płuc, < 88%), hipoksemia jest wskazaniem do hospitalizacji niezależnie od subiektywnego uczucia duszności,
- gorączkę powyżej 39°C utrzymującą się przez ponad 24 godziny, niedającą się obniżyć farma-

kologicznie i powodującą znaczne osłabienie pacjenta w wieku dziecięcym lub podeszłym,

- spadek ciśnienia tętniczego krwi poniżej 90/60 mm Hg (jeśli chory zwykle ma wyższe),
- zmiany świadomości i zachowania – trudność w obudzeniu chorego, niepokojąca zmiana zachowania i sposobu mówienia, utrudniony lub niemożliwy kontakt z chorym, utrata przytomności [13].

Pacjent z podejrzeniem infekcji SARS-CoV-2 powinien mieć wykonany test w kierunku COVID-19. W przypadku wyniku dodatniego należy w pierwszej kolejności ocenić stan kliniczny chorego oraz rozważyć wskazania do hospitalizacji. W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do hospitalizacji należy rozważyć leczenie przyczynowe, a w razie wskazań do jego stosowania wydać stosowną receptę. U każdego chorego powinno się wdrożyć leczenie objawowe dostosowane do stanu klinicznego. Każdorazowo należy pouczyć pacjenta o konieczności samoizolacji i samokontroli. Propozycję schematu postępowania z pacjentem z podejrzeniem COVID-19 przedstawiono na rycinie 1.

W międzynarodowych wytycznych bardzo duży nacisk kładzie się na leczenie przyczynowe, zwłaszcza



Rycina 1. Schemat postępowania z pacjentem z podejrzeniem COVID-19 (opracowanie własne)

z wykorzystaniem połączenia nirmatrelwiru z rytonawirem. W rekomendacjach WHO wskazano, że połączenie to jest lepsze niż dostępne alternatywy z uwagi na wyższą skuteczność, lepszy profil bezpieczeństwa oraz prostotę stosowania. Niemniej WHO przestrzega o konieczności analizowania potencjalnych interakcji z lekami stosowanymi przewlekłe [33]. Także w rekomendacjach NICE, *National Institutes of Health* (NIH) oraz *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) połączenie nirmatrelwiru z rytonawirem zostało uznane za lek pierwszego wyboru w leczeniu łagodnej oraz umiarkowanej postaci COVID-19 u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu choroby. Wszystkie rekomendacje zalecają utrzymanie leczenia objawowego zgodnego z obrazem klinicznym. Podkreśla się też znaczenie samoizolacji oraz samokontroli pacjenta [34–36].

### Profilaktyka COVID-19

Szczepienia przeciwko COVID-19 w Polsce są dostępne od grudnia 2021 r. Dotychczas zaszczepiono w pełni mniej niż 60% społeczeństwa, co stawia nas zdecydowanie poniżej średniej europejskiej. Ponadto problemem jest znaczne zróżnicowanie poziomu wyszczepienia w poszczególnych grupach wiekowych. Niewielkim zainteresowaniem cieszą się również dawki przypominające (tzw. boostery). Pierwszą dawkę boosterową przyjęło niewiele ponad 35% uprawnionych [37, 38]. Dotychczasowe badania jasno wskazują, że szczepienia zdecydowanie zmniejszają ryzyko ciężkiego przebiegu choroby, jednakże z uwagi na stopniowy spadek odporności wraz z upływem czasu oraz udowodnione predyspozycje wariantu omikron do ucieczki immunologicznej konieczne jest przyjmowanie dawek przypominających, zwłaszcza ukierunkowanych na omikron. Niewykluczone również, że w przyszłości potrzebne będą kolejne szczepionki, dostosowane do zmiennej sytuacji epidemiologicznej.

W ostatnim czasie liczne zalecenia wskazywały na zasadność aktualizacji szczepionki przeciw COVID-19. W związku z tym opracowano monowalentną szczepionkę ukierunkowaną na wariant XBB.1.5. (podwariant omikron), która otrzymała pozytywną rekomendację *European Medicines Agency* (EMA) oraz akceptację Komisji Europejskiej [15, 39–43]. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego preparat Comirnaty ukierunkowany na wariant XBB.1.5 jest przeznaczony dla pacjentów od 6. miesiąca życia. Zalecany przez producenta schemat szczepień jest następujący:

- dorośli i dzieci od 12. roku życia – 1 dawka 30 µg, niezależnie od dotychczasowego statusu szczepienia,
- dzieci w wieku 5–11 lat – 1 dawka 10 µg, niezależnie od dotychczasowego statusu szczepienia,
- dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat – 3 dawki po 3 µg, druga dawka 3 tygodnie po pierwszej, a trzecia 8 tygodni po drugiej. Dawki szczepienia mogą być stosowane wymiennie z dotychczas zastosowanym preparatem.

U pacjentów immunoniekompetentnych możliwe jest zastosowanie dodatkowej dawki szczepienia – w zależności od regulacji krajowych.

W przypadku wcześniejszego szczepienia kolejną dawkę należy podać w odstępie co najmniej 3 miesięcy od poprzedniej dawki szczepionki przeciw COVID-19 [44].

#### Rekomendacje dotyczące szczepień przeciw COVID-19 w sezonie 2023/2024

EMA oraz ECDC zalecają, aby schemat szczepień został uproszczony. Sugerują następujące rozwiązania:

- u osób > 5 lat, gdy szczepienie jest zalecane zgodnie z krajowymi wytycznymi, wskazana jest pojedyncza dawka nowo dostosowanej szczepionki;
- u dzieci < 5 lat bez wywiadu szczepień lub wcześniejszego zakażenia SARS-CoV-2 wskazana jest seria pierwotna złożona z 2 lub 3 dawek w zależności od konkretnej nowo dostosowanej szczepionki, która ma być podana. Oczekuje się, że stosowanie u dzieci i młodzieży będzie zgodne z krajowymi wytycznymi;
- w przypadku dawek przypominających należy zachować minimalny odstęp 3 miesięcy, jednak można rozważyć minimalny odstęp 4 miesięcy.

ECDC i EMA rekomendują, aby w kampanii szczepień w sezonie 2023/2024 priorytetowo traktować osoby najbardziej narażone na ciężki przebieg COVID-19, czyli:

- pacjentów w wieku ≥ 60 lat z chorobami przewlekłymi lub osłabionym układem odpornościowym,
- kobiety w ciąży,
- pracowników ochrony zdrowia z uwagi na narażenie zawodowe oraz ich kluczową rolę w funkcjonowaniu systemu opieki zdrowotnej [39].

Zbliżoną strategię szczepienia rekomenduje WHO, która wyodrębnia trzy grupy pacjentów:

- grupa o wysokim priorytecie:
  - » starsi dorośli (≥ 50 lub ≥ 60 lat),

- » młodszy dorośli ze schorzeniami przewlekłymi zwiększającymi ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 (m.in. otyłość olbrzymia, cukrzyca, schorzenia sercowo-naczyniowe),
- » kobiety w ciąży,
- » dorośli i dzieci z poważnymi zaburzeniami odporności (np. choroby nowotworowe, po przeszczepie, w trakcie leczenia immunosupresyjnego),
- » pracownicy ochrony zdrowia;
- grupa o umiarkowanym priorytecie:
  - » młodzi dorośli bez schorzeń współistniejących,
  - » dzieci i młodzież z otyłością olbrzymią oraz schorzeniami przewlekłymi zwiększającymi ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19;
- grupa o niskim priorytecie:
  - » zdrowe dzieci i młodzież do 17. roku życia [45].

Niestety, do dnia powstania niniejszej publikacji (8 września 2023 r.) nie opublikowano krajowych zaleceń dotyczących szczepień przeciw COVID-19 z uwzględnieniem nowej szczepionki monowalentnej ukierunkowanej na wariant XBB.

Mając na uwadze niski poziom wyszczepienia Polaków, coraz mniejszą chęć szczepienia oraz fakt, że COVID-19 wciąż jest realnym zagrożeniem, należy uświadamiać pacjentom korzyści wynikające ze szczepień oraz ich bezpieczeństwo. W tym procesie nieocenioną rolę odgrywają lekarze POZ, którzy najlepiej znają swoich pacjentów i mają z nimi najczęstszy kontakt. Z tego powodu powinni aktywnie promować szczepienia, zwłaszcza w grupach ryzyka.

### Trudności lekarzy POZ w walce z COVID-19

Niewątpliwie olbrzymim wyzwaniem w sprawowaniu opieki nad pacjentami z COVID-19 jest utrudniony dostęp do leczenia przyczynowego – obecnie brakuje refundacji leków doustnych w COVID-19. Proces refundacyjny produktu Paxlovid jest w toku. Należy również wspomnieć o przeróżnych metodach samoleczenia stosowanych przez pacjentów czy też wdrażaniu przez lekarzy terapii niezgodnych z obowiązującą wiedzą medyczną. Dużym wyzwaniem jest niechęć pacjentów do diagnostyki i samoizolacji oraz negowanie przez nich istnienia pandemii. Wreszcie – są trudności związane ze szczepieniami przeciw COVID-19. Po pierwsze skomplikowane schematy szczepienia, które mogą być niezrozumiałe zarówno dla pacjenta, jak i lekarza. Po drugie niski poziom ich akceptacji

w społeczeństwie oraz niski poziom świadomości dotyczącej ich skuteczności i bezpieczeństwa. Wszystko to przekłada się na małe zainteresowanie szczepieniami, nawet wśród pacjentów z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19. Właśnie dlatego organizacje międzynarodowe podejmują działania w celu uproszczenia schematów szczepień oraz ujednoczenia składu stosowanych szczepionek. Warto pamiętać, że pacjenci z grup ryzyka powinni być szczepieni w pierwszej kolejności, gdyż to właśnie oni są najbardziej narażeni na ciężki przebieg COVID-19, a także na liczne konsekwencje choroby.

Należy również wspomnieć o powikłaniach COVID-19, które obecnie stanowią jedno z największych wyzwań zdrowotnych na całym świecie. Powikłania te mogą być bardzo różnorodne i obejmują wiele dolegliwości. Najczęściej wymienia się przewlekłe zmęczenie, ból głowy, wypadanie włosów, kaszel oraz zaburzenia neurokognitywne (tzw. mgła mózgowa). Określa się je mianem *long COVID* lub *post-COVID syndrome* – obecnie trwa dyskusja wśród naukowców dotycząca definicji tego zespołu. Co więcej, nie znamy dokładnej etiologii tej choroby, nie mamy wyspecjalizowanych narzędzi diagnostycznych, a leczenie zwykle jest ograniczone do postępowania objawowego. Coraz więcej wiemy natomiast o potencjalnych czynnikach predysponujących do rozwoju *long COVID*. Należą do nich: ciężki przebieg COVID-19, płeć żeńska, palenie papierosów, otyłość oraz brak szczepień przeciw COVID-19 [46, 47]. Na całym świecie wciąż trwają badania mające na celu określenie etiologii oraz sposobu leczenia powikłań COVID-19.

### Oświadczenie

Autor publikacji otrzymał wynagrodzenie od firmy Pfizer Polska sp. z o.o. w związku z jej opracowaniem.

### Piśmiennictwo

1. WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19 – 11 March 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Dostęp: 28.07.2023.
2. COVID – Coronavirus Statistics – Worldometer. <https://www.worldometers.info/coronavirus>. Dostęp: 28.07.2023.
3. Wang H, Paulson KR, Pease SA i wsp. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet* 2022; 399: 1513-1536.
4. Petrone D, Mateo-Urdiales A, Sacco C i wsp. Reduction of the risk of severe COVID-19 due to Omicron compa-



- red to Delta variant in Italy (November 2021 – February 2022). *Int J Infect Dis* 2023; 129: 135-141.
5. Parums DV. Editorial: The XBB.1.5 ('Kraken') subvariant of Omicron SARS-CoV-2 and its rapid global spread. *Med Sci Monit* 2023; 29: e939580-1.
  6. CoVariants. <https://covariants.org>. Dostęp: 28.07.2023.
  7. Statement on the Fifteenth Meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 Pandemic. [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic). Dostęp: 28.07.2023.
  8. Ministerstwo Zdrowia. Zakończenie stanu zagrożenia epidemicznego. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/zakonczenie-stanu-zagrozenia-epidemicznego>. Dostęp: 28.07.2023.
  9. Dobrowolska K, Brzdęk M, Zarębska-Michaluk D i wsp. Differences between the course of SARS-CoV-2 infections in the periods of the Delta and Omicron variant dominance in Poland. *Pol Arch Intern Med* 2023; 133: 16403.
  10. Zalecenia dotyczące postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych z 23 Lutego 2022 roku. <https://www.mp.pl/covid19/zalecenia/293053,zalecenia-dotyczace-postepowania-w-zakazeniach-sars-cov-2-polskiego-towarzystwa-epidemiologow-i-lekarzy-chorob-zakaznych-z-23-lutego-2022-roku>. Dostęp: 28.07.2023.
  11. CDC. Symptoms of COVID-19. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>. Dostęp: 28.07.2023.
  12. Vihta KD, Pouwels KB, Peto TEA i wsp. Omicron-associated changes in SARS-CoV-2 symptoms in the United Kingdom. *Clin Infect Dis* 2022; 76: E133-E141.
  13. Mastalerz-Migas A. Stanowisko konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej z dnia 28.03.2022 dotyczące postępowania z pacjentami podejrzanymi o zakażenie i zakażonymi SARS-CoV-2 w podstawowej opiece zdrowotnej. [https://ptmr.info.pl/wp-content/uploads/2022/03/Stanowisko\\_KK\\_med\\_rodz\\_ws\\_covid-19\\_pozaszpitalnie\\_28.03.2022.pdf](https://ptmr.info.pl/wp-content/uploads/2022/03/Stanowisko_KK_med_rodz_ws_covid-19_pozaszpitalnie_28.03.2022.pdf). Dostęp: 27.07.2023.
  14. CDC. Factors That Affect Your Risk of Getting Very Sick from COVID-19. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/risks-getting-very-sick.html>. Dostęp: 28.07.2023.
  15. NICE. 5 Supporting Information on Risk Factors for Progression to Severe COVID-19. Casirivimab plus Imdevimab, Nirmatrelvir plus Ritonavir, Sotrovimab and Tocilizumab for Treating COVID-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA878/chapter/5-supporting-information-on-risk-factors-for-progression-to-severe-covid-19>. Dostęp: 4.08.2023.
  16. Mortality Risk of COVID-19 – Our World in Data. <https://ourworldindata.org/mortality-risk-covid>. Dostęp: 5.08.2023.
  17. Huang G, Guo F, Zimmermann KF i wsp. The effect of the COVID-19 pandemic on life expectancy in 27 countries. *Sci Rep* 2023; 13: 8911.
  18. Centrala NFZ. Finansujemy zdrowie Polaków. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/testy-combo-u-lekarza-rodzinnego-za-test-i-jego-wykonanie-zaplaci-nfz,8326.html>. Dostęp: 28.07.2023.
  19. European Centre for Disease Prevention. Options for the use of rapid antigen detection tests for COVID-19 in the EU/EEA – first update key messages. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Options-for-the-use-of-rapid-antigen-tests-for-COVID-19-first-update.pdf>. Dostęp: 28.07.2023.
  20. Niżankowski R, Myśliwiec M, Szymański P i wsp. Zalecenia postępowania diagnostycznego w sytuacji zmniejszenia zagrożenia epidemicznego związanego z COVID-19. <https://www.aotm.gov.pl/media/2022/04/Zalecenia-postepowania-diagnostycznego-w-sytuacji-zmniejszenia-zagrozenia-epidemicznego-zwiazanego-z-COVID-19-wersja-1.1-7-kwietnia-2022-r..pdf>. Dostęp: 5.08.2023.
  21. Decyzja wykonawcza Komisji z dnia 24.2.2023 r. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230224158535/dec\\_158535\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230224158535/dec_158535_pl.pdf). Dostęp: 26.07.2023.
  22. Charakterystyka Produktu Leczniczego Paxlovid®.
  23. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A i wsp. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med* 2022; 386: 1397-1408.
  24. CDC. COVID-19 treatments and medications. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/treatments-for-severe-illness.html>. Dostęp: 28.07.2023.
  25. Ganatra S, Dani SS, Ahmad, J i wsp. Oral nirmatrelvir and ritonavir in nonhospitalized vaccinated patients with coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2023; 76: 563-572.
  26. Wai AKC, Chan CY, Cheung AWL i wsp. Association of molnupiravir and nirmatrelvir-ritonavir with preventable mortality, hospital admissions and related avoidable healthcare system cost among high-risk patients with mild to moderate COVID-19. *Lancet Reg Heal West Pac* 2023; 30: 100602.
  27. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G i wsp. Effectiveness of paxlovid in reducing severe coronavirus disease 2019 and mortality in high-risk patients. *Clin Infect Dis* 2023; 76: E342-E349.
  28. Cho J, Shin Y, Yang JS i wsp. Evaluation of antiviral drugs against newly emerged SARS-CoV-2 Omicron subvariants. *Antiviral Res* 2023; 214: 105609.
  29. Takashita E, Yamayoshi S, Simon V i wsp. Efficacy of antibodies and antiviral drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 subvariants. *N Engl J Med* 2022; 387: 468-470.
  30. Babicki M, Tomaszewicz K, Woron J, Mastalerz-Migas A. Paxlovid – pierwszy doustny lek do ambulatoryjnego leczenia COVID-19. *Lekarz POZ* 2022; 8: 18-23.
  31. Merck and Ridgeback Provide Update on EU Marketing Authorization Application for Lagevrio™ (Molnupiravir). <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-provide-update-on-eu-marketing-authorization-application-for-lagevrio-molnupiravir-2>. Dostęp: 26.07.2023.
  32. Polska Agencja Prasowa SA. "Terapia nieskuteczna lub mało skuteczna". Jest decyzja resortu zdrowia w sprawie leku Remdesivir. <https://www.pap.pl/aktualnosci/news%2C1553439%2Cterapia-nieskuteczna-lub-mal-o-skuteczna-jest-decyzja-resortu-zdrowia-w>. Dostęp: 26.07.2023.
  33. WHO. Therapeutics and COVID-19: Living Guideline. <https://app.magicapp.org/#/guideline/nBkO1E/rec/LwrMyv>. Dostęp: 5.08.2023.
  34. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/#toc-20>. Dostęp: 5.08.2023.

35. Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir (Paxlovid). COVID-19 treatment guidelines. [https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antivirals-including-antibody-products/ritonavir-boosted-nirmatrelvir--paxlovid-/?utm\\_source=site&utm\\_medium=home&utm\\_campaign=highlights](https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antivirals-including-antibody-products/ritonavir-boosted-nirmatrelvir--paxlovid-/?utm_source=site&utm_medium=home&utm_campaign=highlights). Dostęp: 5.08.2023.
36. COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Qb5n/section/LAJvRn>. Dostęp: 5.08.2023.
37. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 vaccine tracker. <https://vaccinetracker.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html#age-group-tab>. Dostęp: 27.07.2023.
38. Mathieu E, Ritchie H, Ortiz-Ospina E i wsp. A global database of COVID-19 vaccinations. *Nat Hum Behav* 2021; 5: 947-953.
39. European Medicines Agency. EMA and ECDC statement on updating COVID-19 vaccines to target new SARS-CoV-2 virus variants. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-ecdc-statement-updating-covid-19-vaccines-target-new-sars-cov-2-virus-variants>. Dostęp: 28.07.2023.
40. FDA. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee June 15, 2023. Meeting Announcement – 06/15/2023. <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-june-15-2023-meeting-announcement>. Dostęp: 4.08.2023.
41. Pfizer and BioNTech initiate application to European Medicines Agency for Omicron XBB.1.5-adapted monovalent COVID-19 vaccine. <https://www.pfizer.com/news/announcements/pfizer-and-biontech-initiate-application-european-medicines-agency-omicron-xbb15>. Dostęp: 4.08.2023.
42. Adapted COVID-19 vaccine for autumn vaccination campaigns. [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP\\_23\\_4301](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_23_4301). Dostęp: 3.09.2023.
43. European Medicines Agency. Comirnaty: EMA recommends approval of adapted COVID-19 vaccine targeting Omicron XBB.1.5. <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-ema-recommends-approval-adapted-covid-19-vaccine-targeting-omicron-xbb15>. Dostęp: 3.09.2023.
44. Charakterystyka produktu leczniczego Comirnaty.
45. WHO. COVID-19 vaccines advice. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/advice>. Dostęp: 7.09.2023.
46. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R i wsp. Risk factors associated with post-COVID-19 condition: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2023; 183: 566-580.
47. Chudzik M, Babicki M, Kapusta J i wsp. Long-COVID clinical features and risk factors: a retrospective analysis of patients from the Stop-COVID Registry of the PoLoCOV Study. *Viruses* 2022; 14: 1755.

#### Adres do korespondencji:

lek. Mateusz Babicki  
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
ul. Syrokomli 1  
51-141 Wrocław  
e-mail: ma.babicki@gmail.com