

Kierowany przez dwóch znakomitych klinicystów: prof. Jerzego Jaroszewicza i prof. Mariusza Gąsiora zespół 12 autorów pochodzących głównie ze środowiska śląskiego (Górny Śląsk), i – co ważne! – w praktyce zajmujących się problematyką COVID-19, podjął się trudu przybliżenia nam tych złożonych merytorycznie problemów, jakimi są przewlekle zarówno somatyczne, jak i psychiczne następstwa przebycia zakażenia SARS-CoV-2. Do lektury tego interesującego merytorycznie dzieła gorąco zachęcam.

Krzysztof Simon

KSIĄŻKA UZYSKAŁA REKOMENDACJĘ ZARZĄDU GŁÓWNEGO POLSKIEGO
TOWARZYSTWA EPIDEMIOLOGÓW I LEKARZY CHOROÓB ZAKAŻNYCH



i - m e d i c a

Kompleksowa opieka nad chorym z zespołem Post-COVID-19 (PC19). Opinie ekspertów.

Kompleksowa opieka nad chorym z zespołem Post-COVID-19 (PC19)

OPINIE EKSPERTÓW

Redakcja: Jerzy Jaroszewicz, Mariusz Gąsior

i - m e d i c a

Kompleksowa opieka nad chorym z zespołem Post-COVID-19 (PC19)

OPINIE EKSPERTÓW

Redakcja:

Jerzy Jaroszewicz

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych i Hepatologii w Bytomiu,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Mariusz Gąsior

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych
w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Śląskie Centrum
Chorób Serca w Zabrze

AUTORZY

prof. dr hab. n. med. Monika Adamczyk-Sowa

Katedra i Klinika Neurologii Wydziału Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

prof. dr hab. n. med. Robert Flisiak

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

prof. dr hab. n. med. Mariusz Gąsior

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

dr hab. n. med. Bartosz Hudzik, prof. SUM

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski
Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

dr hab. n. med. Jerzy Jaroszewicz

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych i Hepatologii w Bytomiu,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

dr n. med. Maria Kiczmer-Nowak

Katedra i Klinika Neurologii Wydziału Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

dr n. med. Jacek Niedziela

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

dr n. med. Alicja Nowowiejska-Wiewióra

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

dr hab. n. med. Marek Ochman

Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Transplantologii, Chirurgii Naczyniowej
i Endowaskularnej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

dr hab. n. med. Robert Pudło, prof. SUM

Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

dr n. med. Barbara Sobala-Szczygieł

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych i Hepatologii,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

dr hab. n. med. Maciej Wiewióra

Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Transplantologii, Chirurgii Naczyniowej
i Endowaskularnej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

© Copyright wydawnictwo i-Medica

Wszystkie prawa zastrzeżone.

Przedruk i reprodukcja w jakiegokolwiek postaci całości bądź części książki bez pisemnej zgody wydawcy są zabronione.

Treść książki została częściowo oparta o wyniki badania prospektywnego „Ocena częstości występowania, przebiegu klinicznego oraz leczenia kardiologicznych, neurologicznych i pulmonologicznych powikłań COVID-19 – badanie pilotażowe” (nr umowy 2020/ABM /COVID19/0011) finansowanego przez Agencję Badań Medycznych.

Wydawca: i-Medica Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D/39, 01-909 Warszawa
Warszawa 2021
Skład: Total Project
ISBN 978-83-959922-1-6

SPIS TREŚCI

Słowo wstępne	7
Wprowadzenie	9
Aktualne wytyczne leczenia fazy ostrej COVID-19	11
Następstwa zaburzeń układu hemostazy COVID-19	17
Następstwa pulmonologiczne COVID-19	29
Następstwa kardiologiczne COVID-19	37
Następstwa hepatologiczne COVID-19	43
Następstwa neurologiczne COVID-19	53
Następstwa psychiczne COVID-19	65
Studium przypadków COVID-19	71

SŁOWO WSTĘPNE

prof. zw. dr. hab. n. med. Krzysztof Simon

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Obserwując ogromny postęp cywilizacyjny można było sądzić że w XXI wieku wielkie epidemie chorób zakaźnych będą tylko wydarzeniem historycznym. Niestety, od ponad roku praktycznie cały świat walczy z trudnym pod względem epidemicznym i klinicznym problemem, jakim jest epidemia zakażeń SARS-CoV-2. Konsekwencją zakażenia, na szczęście tylko u części pacjentów, jest choroba określana jako COVID-19. Prawdopodobnie przypadki zakażenia tym nowym, już siódmym patogennym dla człowieka beta-koronawirusem, zaobserwowano w mieście Wuhan/Chiny na jesieni 2019 roku, ale oficjalnie potwierdzono to dopiero 1 grudnia tego samego roku. Z wielu trudnych do zrozumienia przyczyn nie udało się ograniczyć ogniska epidemicznego do miejsca jego pojawienia się (w przeciwieństwie do dwóch epidemii innymi koronawirusami: epidemia SARS w latach 2002/2003 i epidemia MERS 2012 – choć pojedyncze przypadki tej choroby pojawiają się do chwili obecnej na Półwyspie Arabskim). COVID-19 klinicznie przebiega głównie, choć nie wyłącznie, jako śródmiąższowe zapalenie płuc. U niektórych pacjentów, szczególnie tych starszych wiekowo i z wielochorobowością, w przebiegu COVID-19 może dochodzić do rozwoju zespołu ostrej niewydolności oddechowej i w konsekwencji w wysokim odsetku przypadków do zgonu. Złożona patogeneza zakażenia, trudny do przewidzenia przebieg choroby, niedostatek skutecznej profilaktyki czynnej (dalej ogromne niedobory szczepionek i brak szczepionek dla dzieci), brak skutecznych leków przeciwwirusowych, lekceważenie przez część społeczeństw niełatwych, ale koniecznych restrykcji oraz aktywna działalność jednoznacznie szkodliwych społecznie ruchów antykowidowych i antyszczepionkowych, stanowią ogromne wyzwanie dla służby zdrowia także w Polsce. Narastającym problemem zdrowotnym stają się liczne przewlekłe konsekwencje zdrowotne określane jako „zespół po-COVID-19” u ozdowieńców po zakażeniu SARS-CoV-2 / COVID-19. Wydaje się prawie pewne, że nawet po opanowaniu epidemii z problemem przewlekłych konsekwencji zakażenia SARS-CoV-2 zarówno u dorosłych, ale, niestety, i u dzieci, będziemy borykać się przez całe lata.

WPROWADZENIE

Pandemia SARS-CoV-2 jest wydarzeniem, które w sposób niespotykany w tym pokoleniu testuje zdolność radzenia sobie ludzkości w kryzysowej sytuacji. Skala globalnego kryzysu zdrowotnego jest nieporównywalna z innymi wydarzeniami na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat. Bardzo niewielu z dziś żyjących pamięta, że ostatnią wielką pandemią była grypa zwana „hiszpanką”, która w latach 1918–1919 zabiła około 50 milionów ludzi, zakażając 1/3 ludzkości. Pod koniec 2019 r. niewielu przewidywało, że z pozoru niewinny koronawirus, podobny do poprzedniego lokalnego w Azji SARS-CoV, wywoła pandemię o takiej skali, a Europa będzie jednym z najbardziej dotkniętych regionów świata. W ciągu roku wirus zakażył ponad 100 milionów ludzi na świecie, z czego ponad 30 milionów to mieszkańcy Europy. W Polsce bilans roku 2020 to ponad 1,5 miliona chorych i 40 tys. zmarłych z rozpoznany zakażeniem SARS-CoV-2, ale już w porównaniu z 2019 r. liczbą zgonów wyższą o 65 tys. osób.

COVID-19, czyli choroba wywołana przez SARS-CoV-2 okazała się schorzeniem o złożonej patogenezie z wysoką śmiertelnością wśród osób starszych, ale też wieloma przypadkami zgonów i ciężkich przebiegów u osób młodszych, które trudno było wyjaśnić schorzeniami współistniejącymi. Okazało się, że wirus poprzez wykorzystywanie powszechnego białka ACE-2 jako receptora oraz kilku białek jako kofaktorów wiązania (np. TMPRSS2, neuropiliny-1) zakaża liczne komórki organizmu, nie ograniczając się tylko do komórek nabłonkowych górnych i dolnych dróg oddechowych. Powoduje to nie tylko bogatą symptomatologię choroby, gdzie poza objawami ze strony płuc obserwuje się zaburzenia węchu i smaku, liczne objawy neurologiczne i psychiatryczne (wskazujące na neurotropizm wirusa), lecz także żołądkowo-jelitowe, dermatologiczne, uszkodzenia wątroby, trzustki, nerek i innych narządów. Co więcej, wiele z tych objawów jest przewlekłe, a mniej lub bardziej dotkliwe następstwa krótko- i długoterminowe wydają się dotyczyć większości tzw. ozdrowieńców. Ten „długi ogon” (ang. *long tail*) choroby nie jest jeszcze zbadany i poza wyzwaniem medycznymi wywołuje też lęk u wielu chorych.

Inspiracją do stworzenia tego opracowania jest prowadzone przez nas w ramach grantu Agencji Badań Medycznych (grant nr 2020/ABM/COVID19/0011), pionierskie prospektywne badanie obserwacyjne powikłań krótko- i długoterminowych u osób, które przebyły zakażenie SARS-CoV-2. Badanie SILCOV-19 (The Silesian Complications of COVID-19 Database) w dalszym ciągu się toczy, ale już na obecnym etapie pozwala na wyciągnięcie wielu istotnych wniosków dotyczących wpływu choroby na pracę płuc, serca, stanu krzepnięcia, wątroby, układu nerwowego, ale też stanu psychicznego naszych pacjentów. Autorami tego opracowania są doświadczeni klinicyści, pracownicy Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrze oraz Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Postarali się oni na następnych kilkudziesięciu stronach podzielić się swoim doświadczeniem w zakresie opieki nad osobami, które przebyły SARS-CoV-2, lecz również zaproponować zalecenia eksperckie. Z całą pewnością prowadzenie chorych z następstwami COVID-19 będzie kolejnym istotnym wyzwaniem dla systemu opieki zdrowotnej w Polsce. Mamy nadzieję, że opracowanie to ułatwi prowadzenie chorych, których na dzień dzisiejszy w Polsce jest już ponad 1,5 miliona, a liczba ta wzrasta z każdym dniem.

Z wyrazami szacunku
Jerzy Jaroszewicz i Mariusz Gąsior

AKTUALNE WYTYCZNE LECZENIA FAZY OSTREJ COVID-19

prof. dr hab. n. med. Robert Flisiak

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Wprowadzenie

Od początku pandemii COVID-19 podjęto próby ustalenia optymalnego leczenia zakażeń SARS-CoV-2, które z konieczności musiało opierać się na lekach już zarejestrowanych do stosowania w innych wskazaniach. Podjęto również próby wykorzystania doświadczeń z groźnych epidemii, które nawiedziły świat w ostatnim dwudziestolecu, takich jak: SARS, MERS, gorączka ebola i Zika. W początkowym okresie pandemii panował jednak chaos informacyjny, a podejmowane próby leczenia opierano na pojedynczych doniesieniach lekarzy najpierw z Chin, a potem z Włoch. Bardzo często były to nieuporządkowane wpisy internetowe lekarzy. Jednak już w lutym 2020 roku zaczęły pojawiać się w czasopiśmie medycznych opisy serii przypadków, na podstawie których można było scharakteryzować różne przebiegi kliniczne choroby i przedstawiać zastosowanie różnych opcji terapeutycznych. Już wtedy wyłonił się obraz choroby wymagającej odmiennego postępowania w różnych jej fazach oraz konieczności uwzględniania w leczeniu bardzo różniących się od siebie pod względem ciężkości i rokowania przebiegów klinicznych.

Początkowe próby leczenia COVID-19

Od początku było oczywiste, że kluczową rolę w terapii muszą odgrywać leki przeciwwirusowe, których przydatność z konieczności była testowana nie w ramach badań klinicznych, lecz metodą prób i błędów. Wśród leków ściśle przeciwwirusowych w pierwszej kolejności rozważano znany z wieloletniego stosowania w terapii zakażeń HIV lopinawir/rytonawir, a także remdesiwir testowany w badaniach klinicznych w gorączce ebola. Pojawiały się także doniesienia o skuteczności leków przeciw grypowym, takich jak oseltamiwir czy fawipirawir, a także antybiotyków, z których najwięcej uwagi poświęcono azytromycynie. Obecnie można przypuszczać, że korzystne efekty stosowania tych leków w dużej mierze wynikały z eliminacji współzakażeń grypowych i bakteryjnych, a nie z faktycznego działania przeciw SARS-CoV-2.

Wiele doniesień w pierwszej połowie roku 2020 dotyczyło również stosowania leków przeciwmalarycznych – chlorochiny i hydrochlorochiny. Przedwczesne publikowanie wyników badań i pochopne wyciąganie wniosków stało się przyczyną kompromitacji znakomitych czasopism medycznych oraz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO – World Health Organization). Pod koniec roku 2020 zrobiło się głośno, ale tylko w Polsce, o amantadynie, której skuteczności do chwili obecnej jednak nie udowodniono w żadnych opublikowanych badaniach u chorych z jawnym klinicznie COVID-19. W ostatecznym rozrachunku z tej grupy leków, skuteczność w leczeniu COVID-19 potwierdzono w badaniach klinicznych nad remdesiwirem. Doprowadziło to do jego ostatecznej rejestracji zarówno w USA (FDA), jak i w UE (EMA) – pomimo wątpliwości zgłaszanych przez WHO. Dalsze badania w warunkach praktyki klinicznej realizowane również w ramach polskiego projektu SARSTer potwierdziły zasadność tych decyzji. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PTEiLChZ) były jednymi z pierwszych na świecie, które zalecały już pod koniec marca 2020 roku stosowanie remdesiwiru w wyselekcjonowanej grupie chorych.

Praktycznie niemal od początku trwania pandemii nie było wątpliwości co do tego, że jednym z głównych zagrożeń u chorych z COVID-19 są zmiany zakrzepowo-zatorowe. Dlatego podstawowym lekiem stała się heparyna drobno-cząsteczkowa, której celowość stosowania nie budzi wątpliwości do dnia dzisiejszego, aczkolwiek pozostają wątpliwości co do dawkowania i czasu stosowania po zakończeniu ostrej fazy choroby. Jednak w praktyce klinicznej podstawowa walka toczyła się o niedopuszczenie do konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej, która stawała się niezbędna w przypadku nieodwracalnych zmian w płucach. Są one wynikiem zmian zapalnych i zakrzepowo-zatorowych doprowadzających do całkowitego zniszczenia tkanki płucnej, a śmiertelność w takich przypadkach przekracza 70%. Od początku podejmowano próby zahamowania progresji choroby w tym kierunku poprzez stosowanie glikokortykosteroidów. Jednak podstawowym problemem było ustalenie optymalnego momentu ich włączenia, aby efekt immunosupresyjny nie sprzyjał replikacji SARS-CoV-2 oraz współistniejącym zakażeniom.

Stosunkowo wcześniej zauważono znaczenie burzy cytokinowej w patogenezie COVID-19. Jej wyrazem był między innymi wzrost stężenia interleukiny 6 (IL-6), której podwyższone stężenie stało się obok białka C-reaktywnego głównym wskaźnikiem prognostycznym. Już w marcu 2020 roku pojawiły się doniesienia o możliwości korzystnego efektu blokowania receptorów IL-6 za pomocą tocilizumabu, czyli przeciwciał monoklonalnych stosowanych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Wskazywały na to również opublikowane już w połowie roku 2020 obserwacje polskich ośrodków.

POLSKIE ZALECENIA TERAPEUTYCZNE

Pierwotna wersja zaleceń PTEiLChZ postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2 ukazała się już 31 marca 2020, aneks pierwszy w czerwcu, a drugi w październiku. Konieczność aneksowania w tak krótkich odstępach czasu ilustruje tempo zmian, jakie dokonywały się w poglądach na optymalną terapię COVID-19. Jednak od początku utrzymany został w tych rekomendacjach podział na cztery stadia chorobowe różniące się nasileniem, dominującymi objawami i postępowaniem zależnym od patomechanizmu w danej fazie choroby. Poniżej przedstawiono zasady postępowania w COVID-19 oparte na aneksie 2 zaleceń PTEiLChZ, ale wzbogacone o późniejsze informacje naukowe i doświadczenia.

Za **STADIUM 1**. uznajemy zakażenie SARS-CoV-2 przebiegające w sposób bezobjawowy lub skąpoobjawowy. U zdecydowanej większości zakażonych (80–90%) COVID-19 manifestuje się ogólnymi, łagodnymi objawami z dominującą w obrazie gorączką i kaszlem nie wymagającymi żadnej terapii, poza spoczynkiem, nawodnieniem doustnym i ewentualnie lekami przeciwgorączkowymi, co nie wymaga również hospitalizacji. Stosowanie glikokortykosteroidów, jakichkolwiek leków przeciwwirusowych czy heparyny drobnocząsteczkowej w tym stadium jest całkowicie nieuzasadnione. Pacjenci wymagają jedynie monitorowania stanu klinicznego w celu ewentualnego uchwycenia momentu, w którym konieczna jest dalej idąca pomoc medyczna. Dzieje się tak zwykle, gdy oprócz typowych objawów infekcyjnych pojawiają się zaburzenia świadomości i duszność, w zobjektywizowaniu której w warunkach ambulatoryjnych pomocne jest monitorowanie saturacji tlenem (SpO_2). Zwykle wiąże się to z zapaleniem płuc, które oznacza przejście w stadium 2. COVID-19.

Chorzy w **STADIUM 2**. wymagają hospitalizacji przede wszystkim ze względu na wysokie prawdopodobieństwo konieczności zapewnienia tlenoterapii. W ramach profilaktyki zmian zakrzepowo-zatorowych praktycznie wszyscy hospitalizowani powinni otrzymać heparynę drobnocząsteczkową, zwykle w dawkach profilaktycznych, które w uzasadnionych przypadkach można zwiększyć. Jedynym aktualnie zarejestrowanym i rekomendowanym przez PTEiLChZ lekiem przeciwwirusowym jest remdesiwir podawany przez 5 dni, którego sens stosowania ogranicza się do pierwszego tygodnia choroby, bo w tym okresie ma miejsce replikacja wirusa. Rozpoczynanie terapii przeciwwirusowej po tym terminie i przedłużanie jej całkowicie mija się z celem. W przypadku braku dostępności remdesiwiru, lub przeciwwskazań do jego stosowania wynikających najczęściej z niewydolności nerek, można rozważyć zastosowanie osocza ozdrowieńców. Należy jednak pamiętać, że nie udowodniono dotychczas jego skuteczności. Pod koniec pierwszego tygodnia od wystąpienia objawów, gdy zmniejsza się namnażanie wirusów, a stan pacjenta mimo to pogarsza się, należy rozważyć włączenie deksametazonu w celu zapobiegania burzy cytokinowej.

Takie pogorszenie stanu klinicznego świadczące o **STADIUM 3.** nastąpić może na początku 2. tygodnia choroby. Zwykle manifestuje się nasileniem duszności i obniżeniem SpO₂ poniżej 90% pomimo stosowania tlenoterapii. U niektórych chorych przestaje wystarczać zwykła tlenoterapia zapewniająca dostawę tlenu maksymalnie do 15 l/min i mogą oni wymagać tlenoterapii wysokoprzepływowej sięgającej 60 l/min. Kluczowe w tej fazie choroby jest wychwycenie początku burzy cytokinowej. Zgodnie z najnowszymi obserwacjami pochodzącymi z badania SARSTer stwierdzenie wzrostu stężenia IL-6 ponad 100 pg/ml uzasadnia podanie tocilizumabu, zmniejszające w sposób istotny ryzyko konieczności wentylacji mechanicznej i śmierci. W przypadku braku poprawy klinicznej może on być podany ponownie. W tym stadium choroby chorzy nadal powinni otrzymywać heparynę drobnocząsteczkową oraz glikokortykosteroidy, a także, jeśli to wskazane ze względu na nadkażenia bakteryjne, również antybiotykoterapię.

Dalsze pogarszanie stanu pacjenta oznacza rozwój **STADIUM 4.**, w którym dochodzi do ostrej niewydolności oddechowej wiążącej się z koniecznością stosowania wysokoprzepływowej tlenoterapii i w większości takich przypadków również wentylacji mechanicznej wymagającej przekazania pacjenta do oddziału intensywnej terapii. W tym stadium choroby zwykle są stosowane wyższe dawki glikokortykosteroidów i empiryczna antybiotykoterapia o szerokim spektrum. Niestety, śmiertelność wśród chorych z COVID-19 na oddziałach intensywnej terapii sięga 70%.

ZALECENIA NA ŚWIECIE

Rekomendacje amerykańskiego towarzystwa chorób zakaźnych (IDSA – Infectious Diseases Society of America) spośród leków wymienionych powyżej zalecają praktycznie tylko remdesiwir i deksametazon. Zgodnie z tymi zaleceniami tocilizumab wymaga dalszych badań, a osocze ozdowieńców może być stosowane eksperymentalnie. Z kolei amerykański Narodowy Instytut Zdrowia (NIH – National Institutes of Health) wprowadził niedawno do zaleceń u chorych niehospitalizowanych z łagodnym przebiegiem choroby, ale obciążonych ryzykiem jej progresji podawanie monoklonalnych przeciwciał neutralizujących (bamlanivimab lub casirivimab plus imdevimab). Stosowanie remdesiwiru i deksametazonu w zaleceniach NIH jest, podobnie jak w rekomendacjach PTEiLChZ, ograniczone do chorych wymagających tlenoterapii. Zaskakujące są rekomendacje WHO, które nie zalecają stosowania ani leków przeciwwirusowych (w tym remdesiwiru), ani leków przeciwzapalnych (w tym deksametazonu), koncentrując się praktycznie wyłącznie na tlenoterapii, wentylacji mechanicznej, leczeniu zachowawczym i profilaktyce współzakażeń. Wynika to z opierania się na własnych badaniach, które choć obejmują bardzo duże liczby chorych nie zostały zaplanowane tak, by selekcjonować populację mogące odnieść korzyści ze stosowania poszczególnych opcji terapeutycznych.

Tabela 1.

Postępowanie farmakologiczne w poszczególnych stadiach klinicznych zakażenia SARS-CoV-2 według zaleceń PTEiLChZ

STADIUM CHOROBY	LECZENIE PODSTAWOWE	LECZENIE WSPOMAGAJĄCE
1. STADIUM bezobjawowe lub skąpoobjawowe	<ul style="list-style-type: none">• leki przeciwgorączkowe• spoczynek• nawodnienie doustne• monitorowanie objawów i saturacji tlenowej w warunkach opieki ambulatoryjnej	
2. STADIUM pełnoobjawowe	remdesiwir, lub/i osocze ozdrowieńców	<ul style="list-style-type: none">• heparyna drobnocząsteczkowa• deksametazon• tlenoterapia• ewentualna antybiotykoterapia• leczenie objawowe• nawodnienie doustne lub dożylnie
3. STADIUM z niewydolnością oddechową i burza cytokinowa	tocilizumab lub/i deksametazon	<ul style="list-style-type: none">• tlenoterapia nisko- lub wysokoprzepływową• heparyna drobnocząsteczkowa• ewentualna antybiotykoterapia• leczenie objawowe• nawodnienie dożylnie
4. STADIUM ostrej niewydolności oddechowej	deksametazon lub metylprednizolon	<ul style="list-style-type: none">• tlenoterapia wysokoprzepływową• wentylacja mechaniczna• pozaustrojowa oksygenacja membranowa (ECMO)• heparyna drobnocząsteczkowa• antybiotykoterapia• nawodnienie dożylnie

Piśmiennictwo

1. Flisiak R., Horban A., Jaroszewicz J. i wsp., *Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of March 31, 2020*, „Pol Arch Intern Med.” 2020; 130, s. 352–357.
2. Flisiak R., Parczewski M., Horban A. i wsp., *Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists. Annex no. 2 as of October 13, 2020*, „Pol Arch Intern Med.” 2020; 130, s. 915–918.
3. Tomaszewicz K., Piekarska A., Stempkowska-Rejek J. i wsp., *Tocilizumab for patients with severe COVID-19: a retrospective, multi-center study*, „Expert Rev Anti Infect Ther” 2020, doi: 10.1080/14787210.2020.1800453.
4. Flisiak R., Zarębska-Michaluk D., Berkan-Kawińska A. i wsp., *Remdesivir-based therapy improved recovery of patients with COVID-19 in the SARSTer multicentre, real-world study*, „Pol Arch Intern Med.” 2020, doi: 10.20452/pamw.15735.
5. Moniuszko-Malinowska A., Czupryna P., Zarębska-Michaluk D. i wsp., *Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19 – experience from Poland: a multi-center study*, „J Clin Med.” 2020; 10, s. E28.

NASTĘPSTWA ZABURZEŃ UKŁADU HEMOSTAZY COVID-19

dr hab. n. med. Bartosz Hudzik, prof. SUM

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

dr hab. n. med. Maciej Wiewióra

Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Transplantologii, Chirurgii Naczyniowej
i Endowaskularnej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

Badania wykazują, że COVID-19 wywołany przez koronawirusa SARS-CoV-2 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych zarówno w łożysku żylnym, jak i tętniczym¹. Częstość występowania tych powikłań w przebiegu COVID-19 jest wysoka wśród hospitalizowanych pacjentów, szczególnie u tych, którzy są hospitalizowani na oddziałach intensywnej terapii (OIT) z ciężką postacią COVID-19. Szacuje się, że częstość powikłań zakrzepowych w zależności od ciężkości choroby i lokalizacji (zakrzepica tętnicza i żylna) waha się od 10–69%²⁻⁴. Taka sytuacja ma miejsce pomimo stosowania standardowej profilaktyki przeciwzakrzepowej. Przegląd systematyczny i metaanaliza 42 badań obejmująca łącznie 8271 chorych wykazała, że częstość żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u wszystkich hospitalizowanych chorych wynosiła 21%, a wśród chorych hospitalizowanych na OIT 31%⁵. Częstość wystąpienia zakrzepicy tętniczej wszystkich hospitalizowanych chorych wynosiła 2%, a wśród chorych hospitalizowanych na OIT 5%⁵. Śmiertelność wśród chorych z incydemem zakrzepowo-zatorowym wynosiła 23% w porównaniu do 13% wśród chorych bez incydemu zakrzepowo-zatorowego (OR 1,74 95%CI: 1,01–2,98, P = 0,004)⁵.

Nie dysponujemy w chwili obecnej dużą ilością danych o losach chorych dotyczących powikłań zakrzepowych i krwotocznych po hospitalizacji z powodu COVID-19. Skumulowana częstość występowania zakrzepicy (w łożysku tętniczym i żylnym) w ciągu 30 dni po wypisie wynosiła 2,5% (95% CI 0,8–7,6). Natomiast częstość dużych krwawień i krwawień niedużych, ale istotnych klinicznie wynosiła odpowiednio 0,7% i 2,9%. Wydaje się, że częstość ŻChZZ po hospitalizacji z powodu COVID-19 w porównaniu do hospitalizacji z powodu innych ostrych chorób jest podobna⁶. Biorąc pod uwagę stosunek korzyści do ryzyka, profilaktyka przeciwzakrzepowa po wypisie ze szpitala pozostaje niepewna (choć zalecana przez niektórych ekspertów przez 2–4 tygodnie po wypisie ze szpitala⁷) i konieczne są randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo kontynuacji profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych z COVID-19 po wypisie ze szpitala⁸.

Nadkrzepliwość lub gotowość prozakrzepowa spowodowana ciężkim wirusowym zapaleniem płuc nie jest niczym nadzwyczajnym. Zwiększoną częstość powikłań zakrzepowych, podobnie jak w COVID-19, obserwowano w innych infekcjach wywołanych koronawirusem, takich jak SARS czy MERS. Zakażenie wirusem grypy A H1N1 było związane z 18-krotnie większym ryzykiem wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w porównaniu do pacjentów z zespołem ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) o etiologii innej niż infekcja wirusem grypy A H1N1^{7,9,10}. Zaburzenia hemostazy w przebiegu COVID-19 są najpewniej wynikiem nasilonej reakcji zapalnej (burzy cytokinowej), uszkodzenia/aktywacji komórek śródbłonna oraz prawdopodobnie zmniejszenia aktywności układu fibrynolizy. Badania autopsyjne wykazują apoptozę komórek śródbłonna naczyń płucnych, nasiloną angiogenezę oraz obecność mikrozakrzepów w naczyniach włosowatych¹¹.

W przebiegu COVID-19 obserwujemy zaburzenia układu hemostazy o różnym stopniu nasilenia, poczynając od zwiększonego stężenia D-dimerów i fibrynogeny, poprzez małopłytkowość, kończąc na zaburzeniach podobnych jak w rozsianym wykrzepianiu śródnaczyniowym (*disseminated intravascular coagulopathy*, DIC). Zgodnie z wytycznymi Międzynarodowego Towarzystwa Skaz Krwotocznych i Zakrzepicy (International Society of Thrombosis and Haemostasis, ISTH), u wszystkich pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 zgłaszających się na szpitalny oddział ratunkowy / izbę przyjęć należy oznaczyć wyjściowe stężenie D-dimerów, czas protrombinowy (*prothrombin time*, PT) i liczbę płytek krwi, ponieważ wyniki tych badań mogą okazać się przydatne w trakcie podejmowania decyzji o konieczności hospitalizacji. Ponadto mogą one mieć także znaczenie rokownicze i ułatwić wstępną ocenę ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 i zgonu¹². Optymalny schemat stratyfikacji ryzyka ŻChZZ u chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19 wymaga dalszych badań, chociaż wydaje się, że bardzo podwyższone stężenie D-dimerów (> 6-krotność górnej granicy normy), wydaje się spójnym predyktorem incydentów zakrzepowych i złego rokowania w tej populacji⁷.

W celu dokładnej oceny układu hemostazy dysponujemy szerokim zakresem badań laboratoryjnych (Tabela 1)¹³. W koagulopatii związanej z COVID-19 obserwuje się znaczne zwiększenie stężenia D-dimerów, nieznaczne wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (*activated partial thromboplastin time*, APTT) i/lub PT. Małopłytkowość jest zazwyczaj łagodna (przeważnie $100\text{--}150 \times 10^9/l$), a zmniejszone stężenie fibrynogeny obserwuje się rzadko (często jest one w granicach normy lub podwyższone)^{14–16}. Tak wyrażone zmiany w układzie hemostazy sprawiają, że koagulopatia w przebiegu COVID-19 różni się od klasycznego DIC (Tabela 3)^{17,18}. Także objawy skazy krwotocznej w przebiegu koagulopatii związanej z COVID-19 występują rzadko w odróżnieniu od DIC. Zaproponowano trzy stopnie zaawansowania koagulopatii związanej z COVID-19 (Tabela 2)¹⁹.

Tabela 1.Diagnostyka laboratoryjna zaburzeń układu hemostazy w COVID-19^{12, 13, 27–29}

BADANIE	UWAGI	ZALECENIA ISTH ¹²
Płytki krwi	U większości chorych na COVID-19 małopłytkowość jest łagodna. Może być bardziej nasilona w ciężkim COVID-19, a jej stopień może mieć znaczenie prognostyczne (niektóre badania wskazują, że może korelować ze śmiertelnością)	ISTH zaleca, by u każdego pacjenta z COVID-19 wymagającego hospitalizacji oznaczyć liczbę płytek
PT	Badania wskazują, że PT jest wydłużony u chorych na COVID-19 wymagających hospitalizacji na OIT (w porównaniu do pozostałych chorych hospitalizowanych) oraz u chorych, którzy zmarli (w porównaniu do chorych, którzy przeżyli)	ISTH zaleca oznaczenie PT u wszystkich pacjentów z COVID-19 Nie zaleca się przedstawiania wyników jako INR z uwagi na nieznaczne wydłużenie PT, które może nie dawać różnic w INR
APTT	Jest wskaźnikiem procesu krzepnięcia zależnego od szlaku wewnątrzpochoдного i drogi wspólnej (czynniki I, II, V, VIII, IX, X, XI, XII) Może być wydłużony także przy obecności antykoagulantu toczniowego Wydłużenie APTT w przebiegu COVID-19 może wymagać zastosowania testów anty-Xa w celu monitorowania leczenia heparyną niefrakcjonowaną	ISTH nie zaleca rutynowego oznaczania APTT u wszystkich hospitalizowanych chorych Inni eksperci zalecają oznaczenie APTT ^{28–30}
Fibrynogen	Stężenie fibrynogenu u chorych na COVID-19 jest na górnej granicy normy lub podwyższone (nieraz znacznie) jako wynik nasilonego stanu zapalnego. Badania wskazują, że stężenie fibrynogenu u chorych w okresie przed zgonem ulegało zmniejszeniu do < 2,0 g/l, co wskazywałoby na zwiększone zużycie fibrynogenu u tych chorych	ISTH nie zaleca rutynowego oznaczania fibrynogenu przy przyjęciu do szpitala. Chociaż oznaczenie stężenia fibrynogenu może być przydatne u pacjentów hospitalizowanych na OIT. Inni eksperci zalecają oznaczenie fibrynogenu we wstępnej ocenie układu hemostazy u chorych hospitalizowanych ^{28–30}

BADANIE	UWAGI	ZALECENIA ISTH ¹²
D-dimer FDP*	Zwiększone stężenie D-dimerów jest najczęściej i najwcześniej występującym oraz najbardziej charakterystycznym zaburzeniem układu hemostazy występującym u chorych na COVID-19 Badania wykazują na istotne znaczenie prognostyczne podwyższonego stężenia D-dimerów	Zgodnie z wytycznymi ISTH, u wszystkich pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 należy oznaczyć wyjściowe stężenie D-dimerów. Eksperti ISTH zalecają rozważenie hospitalizacji chorych z COVID-19 z istotnym zwiększeniem stężenia D-dimerów (arbitralnie zaproponowane jako $\geq 3-4$ -krotność górnej granicy normy), nawet jeśli nie ma innych objawów ciężkiego zakażenia ¹²
Antytrombina*	Istotny regulator procesu krzepnięcia (poprzez inaktywację kilku składowych kaskady krzepnięcia, m.in. czynnika IIa, Xa). W niektórych badaniach wykazano niższą aktywność antytrombiny (na dolnej granicy normy) u chorych na COVID-19, którzy zmarli	Brak zaleceń dotyczących rutynowego oznaczania antytrombiny u chorych na COVID-19
TAT*	Wskaźnik aktywacji układu krzepnięcia	Brak zaleceń dotyczących oznaczania TAT u chorych na COVID-19
Przeciwciała antyfosfolipidowe (APLA) (wstępne doniesienia)	Mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zarówno zakrzepicy żyłnej, jak i tętniczej. Przejściowa indukcja APLA w infekcjach (szczególnie układu oddechowego) była opisywana już wcześniej Częstość występowania waha się od kilku do nawet 50–70% w zależności od populacji badanej (ciężkość COVID-19, hospitalizacja na OIT)	Brak zaleceń dotyczących oznaczania APLA u chorych na COVID-19

APLA – przeciwciała antyfosfolipidowe (*antiphospholipid antibodies*), APTT – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (*activated partial thromboplastin time*), FDP – produkty degradacji fibrynogenu/fibryny (*fibrinogen/fibrin degradation products*), INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany (*international normalized ratio*), ISTH – Międzynarodowe Towarzystwo Skaz Krwotocznych i Zakrzepicy (International Society of Thrombosis and Haemostasis), PT – czas protrombinowy (*Prothrombin Time*), TAT – kompleks trombina–antytrombina.

* Testy trudno dostępne w codziennej praktyce klinicznej i rutynowo nieoznaczane.

Tabela 2.

Propozycja oceny stopnia zaawansowania koagulopatii związanej z COVID-19¹⁹

	D-DIMER	PLYTKI KRWI	APTT/PT
Stopień 1.	↑ (2–3 ×)	N	N
Stopień 2.	↑↑ (3–6 ×)	↓ (100–150 × 109/l)	↑
Stopień 3.	↑↑↑ (> 6 ×)	↓↓ (< 100 × 109/l)	↑↑ / ↑↑↑

Tabela 3.

Punktowy algorytm rozpoznania ostrego rozsiańego krzepnięcia wewnątrznacyniowego (DIC)^{17,18}

BADANIE	WYNIK	PUNKTY
Liczba płytek krwi (× 109/l)	> 100	0
	> 50 ale ≤ 100	1
	≤ 50	2
Stężenie markerów degradacji fibrynogenu/fibryny (FDP, D-dimer)	W normie	1
	Umiarkowany wzrost	2
	Znaczny wzrost	3
Przedłużony czas protrombinowy (PT)	o < 3 s	0
	o ≥ 3 s ale < 6 s	1
	o ≥ 6 s	2
Stężenie fibrynogenu [g/l]	> 1,0	0
	≤ 1,0	1
Rozpoznanie ostrego DIC ≥ 5 punktów		

FDP (*fibrinogen/fibrin degradation products*) – produkty degradacji fibrynogenu/fibryny.

Koagulopatia narasta wraz z ciężkością przebiegu klinicznego COVID-19 (Rycina 1). Wiele danych wskazuje na to, że zaburzenia hemostazy występujące w ciężkim COVID-19 przebiegają podobnie do tych, które występują w mikroangiopatiach zakrzepowych (*thrombotic microangiopathy*, TMA) (Tabela 4)^{20,21}. Co więcej, zarówno w COVID-19, jak i w TMA obserwuje się zwiększone stężenie ferrytyny, natomiast w COVID-19 nie obserwuje się schistocytów we krwi obwodowej.

W ostatnich kilku miesiącach pojawiły się doniesienia o występowaniu przeciwciał antyfosfolipidowych (*antiphospholipid antibodies*, APLA) u pacjentów COVID-19. W zależności od oznaczonych APLA (antykoagulant tocznia, przeciwciała antykardiolipinowe, przeciwciała przeciw β 2-glikoproteinie) i ich klas (IGM, IgG, IgA) oraz stanu klinicznego (ciężki COVID-19, hospitalizacja na OIT) częstość ich występowania wahała się od kilku % do nawet 50–70%^{22–26}. Jednak w chwili obecnej brak jest jednoznacznych dowodów wiążących incydenty zakrzepowe u chorych na COVID-19 z występowaniem APLA. Jednocześnie należy pamiętać, że obecność niektórych leków przeciwkrzepliwych oraz nasilony stan zapalny mogą mieć istotny wpływ na uzyskanie wyników fałszywie dodatnich testów na obecność antykoagulantu toczniowego.

Rycina 1.

Związek między ciężkością stanu klinicznego COVID-19, stopniem nasilenia koagulopatii oraz ryzykiem powikłań zakrzepowych

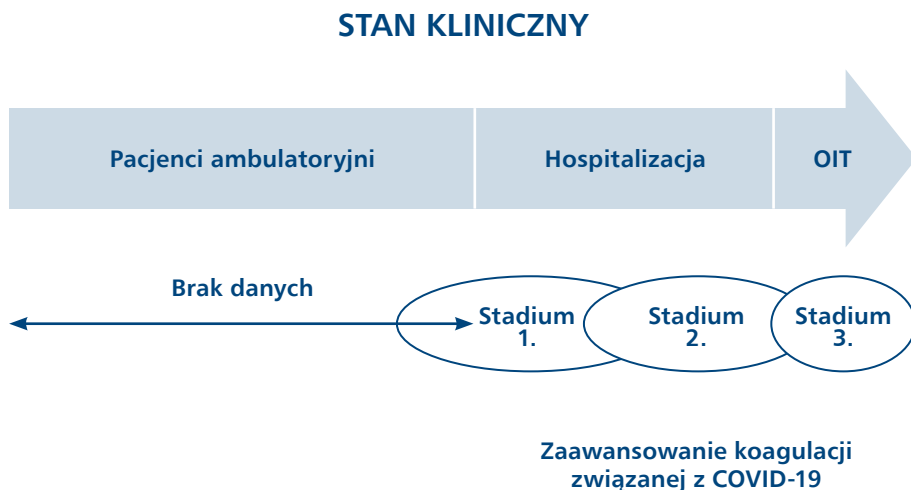


Tabela 4.

Porównanie koagulopatii związanej z COVID-19 z mikroangiopatiami zakrzepowymi²⁰

	COVID-19	CAPS	HUS	TTP	DIC
Mikrozakrzepy	+	+	+	+	+
Zmiany wielonarządowe	+	+	+	+	+
Aktywacja dopełniacza	+	+	+	+	-
Objawy nerkowe	+	+	+	+	- / +
Objawy neurologiczne	+	+	- / +	+	+
Objawy kardiologiczne	+	+	- / +	+	- / +
Małopłytkowość	↓	↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓
APTT/PT	N / ↑	N / ↑	N	N / ↑	↑↑
D-dimer	↑↑ / ↑↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Fibrynogen	N / ↑	N	N	N	↓
LDH	N / ↑	↑	↑	↑	↑
Przeciwciała antyfosfolipidowe	- / +	+	- / +	- / +	- / +
Krwawienie	-	-	-	- / +	+

CAPS – katastrofalny zespół antyfosfolipidowy (*catastrophic antiphospholipid syndrome*), DIC – zespół wykrzepiania śródnaczyniowego (*disseminated intravascular coagulation*), HUS – zespół hemolityczno-mocznicy (*hemolytic-uremic syndrome*), LDH – dehydrogenaza mleczanowa (*lactic dehydrogenase*), TTP – zakrzepowa plamica małopłytkowa (*thrombotic thrombocytopenic purpura*).

Aktualne wytyczne profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych z COVID-19

Infekcja wirusem SARS-CoV-2 ze względu na współtowarzyszące wielopoziomowe zaburzenia hemostazy może być związana z potencjalnie dużym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowych. Częstość występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w przebiegu COVID-19 nie jest jednoznacznie zdefiniowana, ale istnieją doniesienia wskazujące, że u chorych hospitalizowanych jej częstość może być większa w porównaniu do pacjentów hospitalizowanych bez objawów COVID-19.

Aktualne zalecenia dotyczące profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 zostały przedstawione przez American College of Chest Physician (ACCP) oraz ISTH⁸. Istnieje zgodność obu towarzystw, co do konieczności stosowania profilaktyki ZCHZZ u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19. Rekomendacje ACCP sugerują stosowanie raczej heparyny drobnocząsteczkowej lub fondaparinuxu w standardowej dawce profilaktycznej, niż heparyny niefrakcjonowanej (HNF) u hospitalizowanych pacjentów z lekkim lub średnim przebiegiem choroby, oczywiście przy braku przeciwwskazań, przede wszystkim krwawienia. Lekiem preferowanym dla pacjentów krytycznie chorych jest HDCz lub HNF stosowane w standardowej dawce profilaktycznej. Pomimo doniesień promujących stosowanie HDCz w dawce profilaktycznej (dawka profilaktyczna stosowana dwa razy na dobę lub połowa dawki leczniczej w przeliczeniu na masę ciała stosowana raz na dobę) w grupie pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, rekomendacje ACCP sugerują jednak stosowanie standardowej dawki profilaktycznej. Rekomendacje ISTH również sugerują stosowanie profilaktycznych dawek HDCz lub HNF u chorych hospitalizowanych, natomiast u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 leczonych na oddziałach OIT oraz u pacjentów otyłych, sugeruje się rozważenie stosowania tzw. dawki pośredniej HDCz.

Pomiędzy wytycznymi ACCP i ISTH istnieje różnica dotycząca czasu trwania profilaktyki przeciwzakrzepowej⁸. Choć ryzyko ŻChZZ utrzymuje się po wypisie ze szpitala, zwłaszcza pacjentów wysokiego ryzyka, ACCP nie zaleca przedłużonego stosowania profilaktycznego heparynu po wypisie ze szpitala. Natomiast ISTH rekomenduje kontynuowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej z zastosowaniem HDCz lub nowych doustnych antykoagulantów (NOAC) po wypisie ze szpitala w przypadku pacjentów wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Do tych czynników zwiększonego ryzyka zaliczono wiek powyżej 65. r.ż., chorobę nowotworową, przebytą zakrzepicę, trombofilię i podwyższone stężenie D-dimeru ($2 \times$ powyżej górnej granicy normy), oczywiście przy niskim ryzyku krwawienia. Profilaktyka przeciwzakrzepowa nie jest rekomendowana u pacjentów, którzy nie wymagają leczenia szpitalnego.

PODSUMOWANIE

1. U pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 zgłaszających się na szpitalny oddział ratunkowy / izbę przyjęć należy oznaczyć wyjściowe stężenie D-dimerów, PT i liczbę płytek krwi, ponieważ wyniki tych badań mogą okazać się przydatne w trakcie podejmowania decyzji o konieczności hospitalizacji.
2. Koagulopatia związana z COVID-19 różni się istotnie od DIC i charakteryzuje się:
 - zwiększonym (czasami znacznie) stężeniem D-dimerów,
 - minimalnym wydłużeniem PT (i APTT),
 - łagodną małopłytkowością,
 - początkowo zwiększonym stężeniem fibrynogenu (które może ulec obniżeniu przy nasileniu ciężkości choroby),
3. Zaburzenia układu hemostazy nasilają się wraz z ciężkością COVID-19.
4. Monitorowanie zaburzeń układu hemostazy u hospitalizowanych chorych na COVID-19 polega na okresowym oznaczaniu stężenia D-dimerów, PT i APTT, liczby płytek krwi oraz stężenia fibrynogenu.
5. COVID-19 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, szczególnie u pacjentów z ciężkim przebiegiem i hospitalizowanych na OIT.
6. Objawy skazy krwotocznej w przebiegu COVID-19 występują rzadko (a incydenty krwawień związane są raczej z zastosowaną profilaktyką przeciwzakrzepową).
7. W chwili obecnej nie zaleca się rutynowego oznaczania parametrów układu hemostazy u chorych na COVID-19 leczonych ambulatoryjnie.
8. Z uwagi na małe ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych po wypisie ze szpitala w chwili obecnej brak jest zaleceń dotyczących rutynowego monitorowania układu hemostazy.

Piśmiennictwo

1. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D. i wsp., *COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review*, „J Am Coll Cardiol.” 2020; 75, s. 2950-73.
2. Klok F.A., Kruip M., van der Meer N.J.M. i wsp., *Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19*, „Thromb Res.” 2020; 191, s. 145-7.
3. Helms J., Tacquard C., Severac F. i wsp., *High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study*. „Intensive Care Med.” 2020; 46, s. 1089-98.
4. Llitjos J.F., Leclerc M., Chochois C. i wsp., *High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients*, „J Thromb Haemost.” 2020; 18, s. 1743-6.
5. Malas M.B., Naazie I.N., Elsayed N. i wsp., *Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis*, „EClinicalMedicine.” 2020; 29, s. 100639.
6. Roberts L.N., Whyte M.B., Georgiou L. i wsp., *Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19*, „Blood.” 2020; 136, s. 1347-50.
7. Spyropoulos A.C., Levy J.H., Ageno W. i wsp., *Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19*, „J Thromb Haemost.” 2020; 18, s. 1859-65.
8. Flaczyk A., Rosovsky R.P., Reed C.T. i wsp., *Comparison of published guidelines for management of coagulopathy and thrombosis in critically ill patients with COVID 19: implications for clinical practice and future investigations*, „Crit Care.” 2020; 24, s. 559.
9. Giannis D., Ziogas I.A., Gianni P., *Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past*, „J Clin Virol.” 2020; 127, s. 104362.
10. Obi A.T., Tignanelli C.J., Jacobs B.N. i wsp., *Empirical systemic anticoagulation is associated with decreased venous thromboembolism in critically ill influenza A H1N1 acute respiratory distress syndrome patients*, „J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.” 2019; 7, s. 317-24.
11. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. i wsp., *Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19*, „N Engl J Med.” 2020; 383, s. 120-8.
12. Thachil J., Tang N., Gando S. i wsp., *ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19*, „J Thromb Haemost.” 2020; 18, s. 1023-6.
13. Asakura H., Ogawa H., *COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation*, „Int J Hematol.” 2020.
14. Han H., Yang L., Liu R. i wsp., *Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection*, „Clin Chem Lab Med.” 2020; 58, s. 1116-20.
15. Li Q., Cao Y., Chen L. i wsp., *Hematological features of persons with COVID-19*, „Leukemia” 2020; 34, s. 2163-72.

16. Al-Samkari H., Karp Leaf R.S., Dzik W.H. i wsp., *COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection*, „Blood.” 2020; 136, s. 489–500.
17. Taylor F.B., Jr., Toh C.H., Hoots W.K. i wsp., *Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation*, „Thromb Haemost.” 2001; 86, s. 1327-30.
18. Toh C.H., Hoots W.K., *The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview*, „J Thromb Haemost.” 2007; 5, s. 604-6.
19. Thachil J., Cushman M., Srivastava A., *A proposal for staging COVID-19 coagulopathy*, „Res Pract Thromb Haemost.” 2020; 4, s. 731-6.
20. Merrill J.T., Erkan D., Winakur J., James J.A., *Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications*, „Nat Rev Rheumatol.” 2020; 16, s. 581-9.
21. Levi M., Thachil J., *Coronavirus Disease 2019 Coagulopathy: Disseminated Intravascular Coagulation and Thrombotic Microangiopathy-Either, Neither, or Both*, „Semin Thromb Hemost.” 2020; 46, s. 781-4.
22. Zuo Y., Estes S.K., Ali R.A. i wsp., *Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19*, „Sci Transl Med.” 2020; 12.
23. Xiao M., Zhang Y., Zhang S. i wsp., *Antiphospholipid Antibodies in Critically Ill Patients With COVID-19*, „Arthritis Rheumatol.” 2020; 72, s. 1998–2004.
24. Suarez-Perez L., Coto-Hernandez R., Suarez-Cuervo C., Caminal-Montero L., *Reply to „High frequency of Antiphospholipid Antibodies in Critically ill COVID-19 patients: a Link with Hypercoagulability?”*, „J Intern Med.” 2020.
25. Siguret V., Voicu S., Neuwirth M. i wsp., *Are antiphospholipid antibodies associated with thrombotic complications in critically ill COVID-19 patients?*, „Thromb Res”. 2020; 195, s. 74-6.
26. El Hasbani G., Taher A.T, Jawad A., Uthman I., *COVID-19, Antiphospholipid Antibodies, and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: A Possible Association?*, „Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.” 2020;13, s. 1179544120978667.
27. Wool G.D., Miller J.L., *The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation*, „Pathobiology.” 2020, s. 1–13.
28. Harenberg J., Favaloro E., *COVID-19: progression of disease and intravascular coagulation – present status and future perspectives*, „Clin Chem Lab Med.” 2020; 58, s. 1029-36.
29. Favaloro E.J., Lippi G., *Recommendations for Minimal Laboratory Testing Panels in Patients with COVID-19: Potential for Prognostic Monitoring*, „Semin Thromb Hemost.” 2020; 46, s. 379-82.
30. Thompson S., Bohn M.K., Mancini N. i wsp., *IFCC Interim Guidelines on Biochemical/ Hematological Monitoring of COVID-19 Patients*, „Clin Chem Lab Med.” 2020; 58, s. 2009-16.

NASTĘPSTWA PULMONOLOGICZNE COVID-19

dr hab. n. med. Marek Ochman

Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Transplantologii, Chirurgii Naczyniowej i Endowaskularnej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Koronawirusy od wielu lat wywołują infekcje u ludzi. Pod koniec 2019 r. nowy koronawirus został zidentyfikowany jako przyczyna licznych przypadków zapalenia płuc w chińskim mieście Wuhan. Wirus szybko rozprzestrzenił się, powodując epidemię na całym świecie. W lutym 2020 r. Światowa Organizacja Zdrowia ogłosiła chorobę COVID-19, a patogen, który ją wywołuje został nazwany koronawirusem 2. zespołu ostrej niewydolności oddechowej (SARS-CoV-2).

PRZEBIEG CHOROBY COVID-19

Ze względu na proces wnikania wirusa SARS-CoV-2 do komórek poprzez receptor ACE2, który występuje w największej liczbie w pneumocytach typu II w tkance płucnej, to właśnie objawy ze strony układu oddechowego są najczęstsze w przebiegu schorzenia. Natomiast patomechanizm wywoływania zapalenia płuc jest bardziej złożony. Uważa się, że o ciężkości przebiegu decyduje nadmierna reakcja układu immunologicznego, która może wywoływać burzę cytokinową. Prowadzi ona do uszkodzenia tkanki płucnej, dysfunkcji śródbłonna i objawów zaburzeń krzepnięcia głównie pod postacią mikrozatorowości płucnej¹.

Choroba wywołana zakażeniem SARS-CoV-2 może przebiegać:

- bezobjawowo lub łagodnie (brak lub łagodne zapalenie płuc) w około 80% przypadków,
- ciężko (z dusznością, niedotlenieniem lub > 50% obszarem zajęтым płuca podczas obrazowania radiologicznego) u około 15% zakażonych,
- krytycznie (z niewydolnością oddechową, wstrząsem lub niewydolnością wielonarządową) w 5% przypadków².

Tomografia komputerowa klatki piersiowej u pacjentów z COVID-19 najczęściej wykazuje zmiany typu mlecznej szyby, podobnie jak w innych wirusowych zapaleniach płuc. Zmiany są najczęściej obustronne, usytuowane obwodowo z predylekcją do płatów dolnych. Rzadziej opisywano pogrubienie opłucnej, wysięk opłucnowy i limfadenopatię. Warto podkreślić, że nieprawidłowości TK klatki piersiowej stwierdzano również u pacjentów przed wystąpieniem objawów, a nawet przed wykryciem wirusowego RNA z próbek górnych dróg oddechowych.

Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) jest poważnym powikłaniem u pacjentów z ciężką postacią choroby i może pojawiać się wkrótce po wystąpieniu duszności. Wystąpienie ARDS w przebiegu COVID-19 jest bardzo niekorzystne rokowniczo. Większość pacjentów, którzy przeżyją ten okres zaczyna wykazywać lepsze natlenienie i zmniejszające się nacieki zapalne. U części chorych może dojść do fazy fibroproliferacyjnej ARDS. Zmianom w obrębie mięszu płuc może towarzyszyć hipoksemia, zmniejszenie podatności płuc, a nawet postępujące nadciśnienie płucne. Hipoksemia i nacieki w płucach stopniowo ulegają poprawie w ciągu tygodni lub miesięcy. W zależności od ciężkości przebiegu COVID-19 zmiany w układzie oddechowym u rekonwalescentów mogą być jednak nieodwracalne.

Chorobę wywołaną wirusem SARS-CoV-2 możemy podzielić na 2 fazy:

1. Ostłą do 12 tygodni od początku zachorowania.
2. Przewlekłą (w literaturze anglojęzycznej określaną jako POST-COVID, LOND-COVID, post-COVID syndrom), której objawy są wyłącznie skutkiem zachorowania na COVID-19³.

Pośród najczęściej występujących objawów po ostrej fazie COVID-19 mogących wynikać między innymi z upośledzenia funkcji układu oddechowego wymienia się (wg częstości występowania):

- zmęczenie, obniżenie tolerancji wysiłku,
- duszność,
- bóle/ ucisk w klatce piersiowej,
- kaszel³.

Okres utrzymywania się ww. objawów jest uzależniony od:

- współistniejących czynników ryzyka i/lub schorzeń przed zachorowaniem,
- ciężkości przebiegu i spektrum objawów fazy ostrej.

Należy podkreślić, że nawet ozdrowieńcy o łagodnym przebiegu schorzenia mogą uskarżać się na przewlekłe objawy⁴.

BADANIA KONTROLNE PO COVID-19 W ODNIESIENIU DO FUNKCJI UKŁADU ODDECHOWEGO

I. Określenie ram czasowych badań kontrolnych

Do tej pory w literaturze nie ukazały się wytyczne postępowania po przebytych COVID-19. Biorąc pod uwagę dotychczasowe doświadczenia, decyzja o badaniach kontrolnych (po ustąpieniu ostrej fazy choroby) powinna zależeć od wieku chorych, ciężkości przebytej choroby, schorzeń współistniejących, ale również od aktualnych objawów klinicznych:

- u chorych z łagodnym przebiegiem choroby bez konieczności medycznej interwencji czy hospitalizacji – wizyta kontrolna w przypadku wystąpienia nowych objawów lub utrzymywania się objawów z fazy ostrej,
- u starszych chorych z chorobami współistniejącymi z łagodnymi lub umiarkowanymi objawami – termin wizyty po 3 tygodniach (również w formie teleporady),
- u chorych wymagających hospitalizacji z ciężkim przebiegiem COVID-19 – kontrola po 7–21 dniach od wypisu ze szpitala,
- pacjenci z długo utrzymującymi się ciężkimi objawami schorzenia – przekazanie do ośrodka wyspecjalizowanego w opiece nad chorymi po COVID-19, które w naszym kraju powstają (w formie zarówno opieki ambulatoryjnej, jak i stacjonarnej).

II. Badanie lekarskie

Badanie podmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem:

- wywiadu dotyczącego przebiegu COVID-19 – początek, czas trwania, występujące objawy,
- konieczność leczenia tlenem, stosowana farmakoterapia,
- aktualne dolegliwości – ocena duszności w wizualnej skali Borga (Ryc. 1), występowanie kaszlu, bólu w klatce piersiowej.

Pełne badanie fizykalne z oceną saturacji krwi tlenem.

III. Badania obrazowe

Nie są wymagane u chorych aktualnie bezobjawowych, u których nie opisywano zmian w badaniach podczas ostrej fazy choroby.

Jeżeli w trakcie ostrej fazy występowały zmiany w badaniach obrazowych lub pojawiły się nowe objawy mogące świadczyć o zajęciu układu oddechowego, biorąc pod uwagę naturalny przebieg zapaleń płuc, badanie kontrolne powinno być wykonane nie wcześniej niż 3 miesiące po ostrej fazie. W przypadku utrzymywania się zmian w rentgenogramie powinno się zalecać wykonanie TK klatki piersiowej (w zależności od oceny ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej z lub bez kontrastu). Wcześniejszy termin badań obrazowych jest również uzależniony od aktualnych dolegliwości, bądź podejrzenia procesu nowotworowego czy cech śródmiąższowego włóknienia płuc.

IV. Badania czynnościowe układu oddechowego i ocena wydolności

U pacjentów, u których objawy ze strony układu oddechowego utrzymują się, narastają lub pojawiają się nowe objawy celowe jest przeprowadzenie pełnego panelu badań czynnościowych ze spirometrią, bodypletyzmozografią i badaniem zdolności dyfuzyjnej płuc. Doniesienia literaturowe wskazują na istotny odsetek ozdrowieńców z upośledzeniem dyfuzji i cechami restrykcji w bodypletyzmozografii⁵.

Podobnie jak to ma miejsce w badaniach obrazowych, powyższe badania należałoby wykonać w analogicznych odstępach czasowych.

W obiektywnej ocenie obniżonej tolerancji wysiłku i duszności warto posiłkować się tanim i dobrze zwalidowanym testem sześciominutowego chodu. Istotny spadek saturacji krwi podczas testu może świadczyć o cechach włóknienia śródmiąższowego płuc lub zaburzeniach w krążeniu płucnym. Test chodu, mimo że nie wymaga skomplikowanych narzędzi badawczych, ma ugruntowaną pozycję w ocenie chorych. Chodzenie jest naturalną formą aktywności fizycznej, stąd wykonanie tego badania nie stanowi problemu dla badanego. Jego naczelnym celem jest ocena maksymalnego dystansu, jaki chory może pokonać w ciągu 6 minut, samemu dobierając sobie tempo marszu w zależności od aktualnych możliwości⁶.

LECZENIE POST-COVID

Postępowanie w przypadku utrzymujących się objawów ze strony układu oddechowego w przebiegu zespołu post-COVID powinno być ekstrapolowane do tego, które jest stosowane w innych podobnych jednostkach chorobowych.

Duszność – jest objawem utrzymującym się u około 10 do 70% pacjentów. Objawy duszności są wywołane przez wiele czynników, takich jak ustępowanie zmian zapalnych w płucach, spadek ogólnej wydolności, osłabienie mięśni (w tym oddechowych), zaostrzenie dotychczasowej choroby płuc.

Postępowanie z pacjentami z dusznością po przebytych COVID jest analogiczne do tego stosowanego dotychczas i obejmuje:

- optymalizację farmakoterapii współistniejących schorzeń kardiologicznych i pulmonologicznych,
- osobom z łagodnymi objawami (np. w skali Borga ocenionej poniżej 4 punktów) bez cech niewydolności oddechowej lub krążeniowej uzasadnione jest zalecanie ćwiczeń oddechowych,
- w przypadku pacjentów z dusznością umiarkowaną i ciężką ocenioną w skali Borga powyżej 3 punktów z cechami niewydolności oddechowej lub jej podejrzeniem ($SpO_2 \leq 92\%$) – pilne skierowanie do specjalisty chorób płuc, poradni domowego leczenia tlenem i rozpoczęcie rehabilitacji (przede wszystkim pulmonologicznej).

Ryc. 1.

Wizualna skala duszności Borga

Zaznacz, proszę, pionową kreską na linii poniżej.

0 – oznacza brak duszności;

10 – oznacza duszność maksymalną (zagrożającą życiu)



Kaszel – przewlekły kaszel po przebytej chorobie COVID-19 może utrzymywać się nawet u 25% pacjentów. Postępowanie powinno być podobne jak u pacjentów z przebytą infekcją wirusową. Należy również w diagnostyce różnicowej wykluczyć inne najczęstsze przyczyny przewlekłego kaszlu, jak sptywająca wydzielina z nosa, refluks żołądkowo-przełykowy i inne. Jako pierwsza linia leczenia wystarczające powinno być zastosowanie leków przeciwkaszlowych z grupy OTC. U niektórych pacjentów korzyść może przynieść zastosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i leków rozkurczających oskrzela. Zastosowanie opioidowych leków tylko w uzasadnionych przypadkach, w których kaszel powoduje deprawację snu i istotne pogorszenie jakości życia.

Ucisk/ dyskomfort w klatce piersiowej – utrzymujący się dyskomfort w klatce piersiowej po wyzdrowieniu po ostrym COVID-19 może ustępować powoli i skarży się na niego nawet od 10 do 40% pacjentów. Nie wymaga leczenia farmakologicznego, chyba że wpływa na jakość życia pacjenta. W przypadku uporczywego dyskomfortu celowe wydaje się zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Jeśli ucisk w klatce piersiowej jest spowodowany nadreaktywnością/ skurczem oskrzeli wskazane jest leczenie wziewnym lekiem rozszerzającym oskrzela. Ból w klatce piersiowej spowodowany uszkodzeniem mięśnia sercowego lub zapaleniem mięśnia sercowego związanego z COVID-19 wymaga pilnej oceny kardiologicznej.

Zmęczenie – jest najczęstszym objawem post-COVID. Utrzymuje się zwykle do 3 miesięcy po ostrej fazie i dotyka od 15 do 87% pacjentów. Ocena tolerancji wysiłku jest elementem badania podmiotowego, podczas którego określa się ograniczenia w trakcie wykonywania czynności dnia codziennego (zarówno po, jak i przed zachorowaniem). Jako narzędziem obiektywnej oceny tolerancji wysiłku warto posłużyć się wynikiem testu 6-minutowego chodu. Opracowano także narzędzie oceny funkcjonalnej dla pacjentów po przebytej COVID-19, jednakże nie jest ono jeszcze zwalidowane⁷.

Ogólne zasady postępowania z pacjentami z przewlekłym zmęczeniem to:

- pacjentów zachęcamy do odpowiedniego odpoczynku, higieny snu i określonych strategii postępowania ze zmęczeniem,
- pacjentów ze znacznymi ograniczeniami wynikającymi z upośledzenia tolerancji wysiłku – wskazane kierowanie na fizjoterapię lub rehabilitację (w tym specjalistyczne programy rehabilitacji oddechowej).

Rehabilitacja medyczna stała się w ostatnich latach istotnym elementem postępowania lekarskiego również w chorobach układu oddechowego. Zgodnie z wytycznymi rehabilitacja oddechowa łagodzi objawy, stabilizuje i poprawia stan chorego oraz przyczynia się do zmniejszenia liczby hospitalizacji i częstości zapotrzebowania na pomoc medyczną. Pacjent z dusznością ogranicza aktywność fizyczną, a spadek tolerancji wysiłku i związany z nim brak ruchu powodują tworzenie błędnego koła, w którym nawet najmniejszy wysiłek staje się wyzwaniem. Rehabilitacja pulmonologiczna ma za zadanie przerwanie tego koła i spowodowanie zmniejszenia duszności oraz poprawę jakości życia.

Gdy wskazane są świadczenia rehabilitacyjne, zwykle kierujemy pacjentów w ciągu 30 dni od wyzdrowienia po początkowej infekcji. Preferowane są programy rehabilitacji stacjonarnej, które trwają najczęściej od sześciu do ośmiu tygodni, dostępne są również programy ambulatoryjne, a nawet w formie online. Te ostatnie są pewnym nowatorskim podejściem do rehabilitacji, jednakże wobec tak dużego zapotrzebowania, również one mogą spełniać ważną rolę w powrocie do zdrowia pacjentów po przebytej chorobie COVID-19.

PODSUMOWANIE

Prowadzone badania kliniczne i rosnące doświadczenie umożliwiają wprowadzenie nowych metod leczenia i rehabilitacji również w fazie przewlekłej COVID-19. Pozwolą one na opracowanie skutecznych zaleceń i wytycznych postępowania, które, biorąc pod uwagę skalę pandemii, są niezwykle potrzebne:

- post-COVID – przewlekłe objawy, które są wyłącznie skutkiem zachorowania na COVID-19,
- zmęczenie, duszność, kaszel i uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej to najczęściej występujące objawy przewlekłe po ostrej fazie COVID-19,
- postępowanie według zasad stosowanych w innych, analogicznych jednostkach chorobowych,
- istotna rola ćwiczeń oddechowych, fizjoterapii i rehabilitacji oddechowej w okresie rekonwalescencji.

Piśmiennictwo

1. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M. i wsp., *Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis*, „Crit Care Resusc.” 2020 Apr 15; 22(2), s. 95–97.
2. Wu Z., McGoogan J.M., *Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention*, „JAMA” 2020; 323, s. 1239.
3. Greenhalgh T., Knight M., A’Court C. i wsp., *Management of post-acute COVID-19 in primary care*, „BMJ” 2020; 370, s. 3026.
4. Carfì A., Bernabei R., Landi F., *Gemelli against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19.* „JAMA” 2020; 324, s. 603.
5. Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M. i wsp., *Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome?*, „ERJ Open Res” 2020; 6.
6. Mo X., Jian W., Su Z. i wsp., *Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge*, „Eur Respir J” 2020; 55.
7. *ATS Statement, Guidelines for the Six-Minute Walk Test*, „Am J Respir Crit Care Med” 2002; 166, s. 111–117.
8. Klok F.A., Boon G.J.A.M., Barco S. i wsp., *The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19*, „Eur Respir J” 2020; 56.

NASTĘPSTWA KARDIOLOGICZNE COVID-19

dr n. med. Jacek Niedziela

dr n. med. Alicja Nowowiejska-Wiewióra

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

Wprowadzenie

W chwili obecnej wiadomo, że infekcja SARS-CoV-2 może wpływać na układ sercowo-naczyniowy. Udowodniono bowiem, że u 20–30% pacjentów dochodzi do zajęcia mięśnia sercowego i podwyższania stężenia troponin – czyli markerów uszkodzenia mięśnia sercowego. W ostrej fazie choroby pojawiają się objawy związane z zajęciem układu sercowo-naczyniowego. Różne mechanizmy patofizjologiczne, takie jak aktywacja zapalna, adrenergiczna, prozakrzepowa, czy zaburzenie równowagi pomiędzy zapotrzebowaniem a możliwościami zaopatrzenia komórek w tlen skutkują niedokrwieniem komórek mięśnia sercowego, mikroatorowością oraz wtórnym uszkodzeniem tkanki mięśnia sercowego. Kliniką manifestacją wymienionych procesów może być niedokrwienne, bądź nie-niedokrwienne uszkodzenie mięśnia sercowego, zaburzenia funkcji rozkurczowej i skurczowej komór (często subkliniczne) oraz nadkomorowe i komorowe zaburzenia rytmu. Pośród objawów klinicznych ostrej fazy COVID-19 wymienia się: duszność, osłabienie, dolegliwości bólowe w klatce piersiowej, które słabo wyrażone mogą maskować uszkodzenie mięśnia sercowego. Z kolei zaburzenia rytmu serca mogą być przypisywane infekcji przebiegającej zwykle z gorączką, zmniejszając przez to czujność diagnostyczną pacjentów i personelu medycznego. Należy ponadto pamiętać, że odległe powikłania sercowo-naczyniowe dotyczyć mogą także pacjentów, u których przebieg COVID-19 był skąpo- lub bezobjawowy.

Dotychczas brak jest szczegółowych danych populacyjnych na temat częstości i typu odległych powikłań sercowo-naczyniowych po COVID-19. Nie ma także informacji dotyczących ich klinicznych konsekwencji i długoterminowych zagrożeń. Nie opracowano także algorytmów postępowania w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości po przebyciu COVID-19. Zatem wszelkie działania diagnostyczno-terapeutyczne podejmować należy w sposób indywidualny, mając na uwadze obecne już wcześniej schorzenia sercowo-naczyniowe występujące u chorego oraz możliwość ich nasilenia w ramach zespołu „Post-COVID-19”.

Wywiad

Dotychczas nie potwierdzono zasadności wykonywania badań przesiewowych w kierunku powikłań sercowo-naczyniowych u chorych po COVID-19. Nie opracowano także grupy pacjentów, w której taka diagnostyka wydałaby się celowa. Do czasu powstania odpowiednich zaleceń postępowanie diagnostyczne powinno być prowadzone w sposób zindywidualizowany, oparte na przebiegu ostrej fazy COVID-19 i objawów klinicznych zgłaszanych bądź prezentowanych po przebytych COVID-19. To właśnie fenotyp kliniczny determinować powinien panel zalecanych badań.

Do najczęstszych dolegliwości zgłaszanych w okresie poinfekcyjnym przez pacjenta należy nietolerancja wysiłku, która zwykle wymaga diagnostyki różnicowej (kardiologicznej, pulmonologicznej, związanej z utratą masy mięśniowej czy zaburzeniami psychicznymi).

W wywiadzie należy uwzględnić:

- okoliczności występowania dolegliwości i ich charakter,
- informację o czynniku limitującym wysiłek: duszność, ból w klatce piersiowej, osłabienie kończyn dolnych czy ogólny brak energii,
- okoliczności, w jakich objawy ulegają nasileniu – wysiłek fizyczny rozumiany jako spacer, chodzenie po schodach, pozycja leżąca (ortopnoe jako objaw zastojów w krążeniu płucnym) oraz dynamiki ich występowania – czy wraz z nasileniem wysiłku ulegają nasileniu, czy też ustępują,
- wcześniejszy wywiad chorobowy (ostre zespoły wieńcowe, choroby płuc, narażenie na substancje toksyczne, wywiad rodzinny), infekcja SARS-CoV-2 stanowić może czynnik wyzwalający. Należy pamiętać, że połowa pacjentów z biochemicznymi cechami uszkodzenia mięśnia sercowego w przebiegu COVID-19 była wcześniej leczona z powodu chorób mogących powodować przeciążenie, bądź uszkodzenie miokardium (choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze).

Diagnostyka

Badania do wykonania u pacjentów po COVID-19:

- laboratoryjne: morfologia krwi obwodowej, elektrolity, kinaza keratynowa, markery uszkodzenia i przeciążenia mięśnia sercowego (troponina i peptyd natriuretyczny). Prawidłowe wyniki tych badań z dużym prawdopodobieństwem wykluczają uszkodzenie miokardium oraz niewydolność serca, a także niedokrwistość i uszkodzenie mięśni szkieletowych;
- spoczynkowe badanie elektrokardiograficzne (EKG) w celu wykluczenia zaburzeń rytmu serca;
- 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera konieczne u pacjentów, którzy zgłaszają „kołatania” serca, bradyarytmie, tachyarytmie oraz omdlenia. Idealnym sposobem na stwierdzenie związku z zaburzeniami rytmu i przewodnictwa jest prowadzenie dzienniczka zdarzeń przez pacjenta. W przypadku zgodności zarejestrowanych zaburzeń rytmu serca z objawami zanotowanymi w dzienniczku zdarzeń, możliwe jest postawienie diagnozy i wdrożenie ewentualnego leczenia. W przypadku występowania omdleń konieczne jest dążenie do wyjaśnienia ich przyczyny, która może mieć podłoże arytmiczne (bradykardia, bloki przewodzenia, bądź groźne dla życia arytmie komorowe, które wymagają natychmiastowej interwencji terapeutycznej);
- test 6-minutowego marszu pozwala zmierzyć dystans, który pacjent jest w stanie pokonać w ciągu 6 minut z określeniem stopnia nasilenia duszności zgodnie ze skalą Borga. Dodatkowym atutem badania jest możliwość oceny reakcji ciśnienia tętniczego, tętna i saturacji krwi na wykonany wysiłek (pomiar przed i po wykonaniu testu);
- badanie echokardiograficzne, dostarcza informacji dotyczących m.in. wymiarów komór i ich funkcji. Zwykle nie pozwala określić przyczyny uszkodzenia miokardium, ani wykazać związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stwierdzanymi nieprawidłowościami, a przebyłą infekcją. Pozwala ocenić również wskaźniki funkcji rozkurczowej lewej komory, których nieprawidłowości zwykle poprzedzają wystąpienie zaburzeń funkcji skurczowej. Zaleca się również zastosowanie zaawansowanych metod diagnostyki echokardiograficznej, jak ocena odkształcenia podłużnego lewej komory (*longitudinal strain*), która cechuje się większą czułością diagnostyczną niż klasyczna ocena frakcji wyrzutowej lewej komory;
- rezonans magnetyczny serca może wykazać aktywny bądź przebyty proces zapalny i zalecany jest u chorych z wysokim prawdopodobieństwem choroby;
- obrazowanie angiotomograficzne (TK tętnic wieńcowych z kontrastem), bądź angiograficzne (koronarografia), u pacjentów z podejrzeniem współistnienia przewlekłego zespołu wieńcowego.

Leczenie

Dotychczas nie opracowano algorytmów terapeutycznych dedykowanych pacjentom z objawami kardiologicznymi po przebytych COVID-19. Stosowane leczenie jest zatem tożsame z tym stosowanym u pacjentów bez wywiadu COVID-19. Biorąc jednak pod uwagę potencjalny patomechanizm występowania objawów kardiologicznych, opisany we wstępie, zasadne wydaje się wczesne wdrażanie leczenia zarówno objawowego, jak i kardioprotekcyjnego redukującego ryzyko zgonu u chorych ze stwierdzanymi nieprawidłowościami w zakresie układu sercowo-naczyniowego. U chorych z zaburzeniami funkcji mięśnia sercowego zalecane jest zatem leczenie mogące wpływać korzystnie zarówno na przyczynę (leki przeciwkrzepliwkowe i przeciwkrzepliwowe), zmniejszające przeciążenie serca i układu krążenia (diuretyki), a także antagonizujące niekorzystny wpływ aktywacji współczulnej na układ sercowo-naczyniowy (beta-blokery, antagoniści układu renina–angiotensyna–aldosteron). Rozważyć zatem należy wdrożenie leczenia niewydolności serca.

U chorych z potwierdzonymi zaburzeniami rytmu serca należy wdrożyć leczenie odpowiednie dla zdiagnozowanej arytmii. Tachykardia zatokowa oraz ekstrasystolia nadkomorowa i komorowa zwykle wymagają terapii beta-blokerem. W przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do rozważenia pozostają antagoniści wapnia (werapamil), bądź propafenon. U chorych z epizodami migotania lub trzepotania przedsionków konieczne jest rozważenie wskazań do wdrożenia terapii przeciwkrzepliwowej (heparyna drobnocząsteczkowa w dawce terapeutycznej bądź doustne leki przeciwkrzepliwowe) oraz wybór strategii leczenia migotania/ trzepotania przedsionków. W przypadku wyboru strategii kontroli rytmu rozważyć można terapię antyarytmiczną przy użyciu beta-blokera, rozszerzając ją ewentualnie o digoksynę. Natomiast jeśli zdecydujemy się na przywrócenie rytmu zatokowego, do wyboru pozostaje wykonanie kardiowersji elektrycznej lub ablacji (po wykluczeniu skrzepliny w jamach serca w echokardiograficznym badaniu przezprzełykowym). Podobnie szeroki wybór metod terapeutycznych istnieje w przypadku stwierdzenia częstoskurczu nadkomorowego – możliwe jest leczenie antyarytmiczne, bądź ablacja arytmii. U pacjentów, u których wykryte zostały złożone komorowe zaburzenia rytmu serca (liczne komorowe pobudzenia przedwczesne, pary pobudzeń komorowych, czy też częstoskurcze komorowe), konieczna może być natychmiastowa konsultacja kardiologiczna, poprzedzona monitorowaniem EKG pacjenta. Zwykle diagnoza złożonych komorowych zaburzeń rytmu serca wymaga pogłębienia diagnostyki i leczenia w warunkach monitorowanego oddziału kardiologicznego.

Bradyarytmie stwierdzone u chorych po COVID-19 rzadko wymagają stosowania elektroterapii. Wskazania do wszczęcia kardiostymulatora w tej grupie pacjentów są tożsame z zaleceniami dla chorych, którzy nie przebyli COVID-19. Należy jednak wziąć pod uwagę potencjalnie odwracalne przyczyny występowania bradykardii i, jeśli to możliwe, odroczyć decyzję o wszczęciu czasowej elektrody do stymulacji serca, czy też klasycznego kardiostymulatora.

PODSUMOWANIE

1. Diagnostyka u pacjentów prezentujących objawy kardiologiczne. Dotychczas brak jest dowodów na zasadność wykonywania badań przesiewowych u chorych po przebytych COVID-19, którzy nie zgłaszają żadnych objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego.
2. Diagnostyka różnicowa: szczegółowy wywiad lekarski, diagnostyka niedokrwistości, uszkodzenia mięśni, utraty masy mięśniowej. W przypadku podejrzenia niewydolności serca – oznaczenie stężenia peptydów natriuretycznych.
3. W przypadku nieprawidłowości stwierdzonych w badaniu podmiotowym i/lub wykonanych badaniach, do rozważenia pozostaje skierowanie do poradni kardiologicznej celem konsultacji kardiologicznej i ewentualnie wykonania badania dalszej diagnostyki, np. badania echokardiograficznego.
4. Badanie rezonansu magnetycznego serca wyłącznie po uprzedniej konsultacji kardiologicznej. Z uwagi na konieczność podania kontrastu konieczna ocena funkcji nerek.
5. Należy pamiętać o klasycznych schorzeniach, dla których COVID-19 mógł być jedynie czynnikiem wyzwalającym bądź maskującym. Uwzględnić należy: ostry zespół wieńcowy, ostrą zatorowość płucną, niewydolność serca czy nadciśnienie tętnicze (możliwy wieloletni przebieg, bez wcześniejszej diagnozy).

Piśmiennictwo

1. Mitrani R.D., Dabas N., Goldberger J.J., *COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors*, „Hear Rhythm.” 2020; 17(11), s. 1984–1990. doi:10.1016/j.hrthm.2020.06.026.
2. Becker R.C., *Anticipating the long-term cardiovascular effects of COVID-19*, „J Thromb Thrombolysis.” 2020; 50(3), s. 512–524. doi:10.1007/s11239-020-02266-6.
3. Phelan D., Kim J.H., Chung E.H., *A Game Plan for the Resumption of Sport and Exercise after Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection*, „JAMA Cardiol.” 2020; 5(10), s. 1085–1086, doi:10.1001/jamacardio.2020.2136.
4. Yancy C.W., Fonarow G.C., *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and the Heart-Is Heart Failure the Next Chapter?*, „JAMA Cardiol.” 2020; 5(11), s. 1216–1217. doi:10.1001/jamacardio.2020.3575.
5. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I. i wsp., *Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*, „JAMA Cardiol.” 2020;5(11), s. 1265–1273 doi:10.1001/jamacardio.2020.3557.
6. Becker R.C., *Toward understanding the 2019 Coronavirus and its impact on the heart*, „J Thromb Thrombolysis.” 2020; 50(1), s. 33–42 doi:10.1007/s11239-020-02107-6.

NASTĘPSTWA HEPATOLOGICZNE COVID-19

dr hab. n. med. Jerzy Jaroszewicz

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych i Hepatologii w Bytomiu,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Wprowadzenie

Uszkodzenie wątroby należy do typowych cech zakażenia koronawirusami. Dysfunkcja tego narządu dotyczy ok. 60% pacjentów zakażonych poprzednim epidemicznym koronawirusem SARS oraz ponad połowy zakażonych SARS-CoV-2. Co więcej, cechy uszkodzenia wątroby, m.in. podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, mogą wiązać się z cięższym przebiegiem i wyższą śmiertelnością COVID-19, szczególnie u chorych z przewlekłą chorobą wątroby, np. jej marskością.

Co prawda, pierwotnym miejscem zakażenia oraz replikacji SARS-CoV-2 jest układ oddechowy, a komórkami, w których wirusa się namnaża najefektywniej są komórki kubkowe nosa i pneumocyty, jednak zasadniczy receptor wirusa, białko ACE2 (enzymu konwertującego angiotensynę) występuje w wielu innych tkankach i narządach. Wśród nich wymienia się m.in. komórki nabłonkowe jelita cienkiego i grubego, endotelialne, kardiomiocyty oraz komórki mięśni gładkich naczyń. W przypadku wątroby największą ekspresję ACE2 stwierdzono w cholangiocytach, które jak postulują mogą mieć największy wpływ na rozsiew koronawirusa w wątrobie. Zaobserwowano również cząstki SARS-CoV-2 wewnątrz hepatocytów. Cząstkom tym towarzyszyły cechy obrzęku mitochondriów komórek wirusowych, co może sugerować efekt cytopatyczny wirusa. Wydaje się zatem, że pomimo braku jednoznacznych dowodów, istnieje duże prawdopodobieństwo, że SARS-CoV-2 może zakażać i replikować w komórkach wątroby.

Oczywiście poza bezpośrednim wpływem wirusa na funkcję wątroby jest też kilka innych mechanizmów powodujących, że uszkodzenia wątroby u chorych z COVID-19 są powszechne, a mogą nawet w przebiegu przypominać ostrą niewydolność wątroby (ALF lub ACLF). Należą do nich: niekontrolowana reakcja zapalna (burza cytokinowa), powikłania zakrzepowo-zatorowe, w tym mikroangiopatie wątroby, powikłania septyczne, uszkodzenie osi jelito-wątroba, czy też uszkodzenia polekowe wielu leków stosowanych w leczeniu COVID-19 (np. NLPZ, antybiotyki, remdesiwir, leki przeciwcytokinowe itd.).

Podsumowując, wydaje się więc, że niemożliwe jest bezpieczne prowadzenie chorego w trakcie lub po COVID-19 bez monitorowania funkcji wątroby, zapobiegania jej uszkodzeniu lub leczenia jej dysfunkcji. Co więcej, zwrócenie uwagi na uprzednio występujące choroby wątroby u chorych zakażonych SARS-CoV-2 może ocalić ich życie.

Przebieg COVID-19 u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby

Niektóre z przewlekłych chorób wątroby istotnie zwiększają ryzyko zapalenia płuc, ciężkiego przebiegu oraz zgonu u chorych z COVID-19. Szczególną uwagę należy zwrócić na niealkoholową chorobę stłuszczeniową wątroby (NAFLD), chorobę wątroby związaną ze spożywaniem alkoholu (ALD) oraz marskość wątroby. Rozpoznanie którejkolwiek z tych chorób u chorego zakażonego SARS-CoV-2 wymaga poświęcenia takiemu pacjentowi szczególnej uwagi, włącznie z wcześniejszym skierowaniem do szpitala, nawet przy akceptowalnych w innym przypadku wartościach saturacji krwi tlenem (SpO_2).

Niealkoholowa choroba wątroby jest epidemią XXI w. Szacuje się, że nawet do 22–27% Europejczyków może wykazywać stłuszczenie wątroby, a 5–7% wykazywać cechy zapalenia tego narządu. NAFLD jest częścią szerszego spektrum schorzeń związanych z zespołem metabolicznym (zwiększony obwód talii, hipertriglicerydemia, obniżone stężenie HDL, nadciśnienie oraz zaburzenia gospodarki cukrowej). Cukrzyca zwiększa ryzyko zaawansowanego NAFLD 18-krotnie, a otyłość ≥ 30 kg/m² ponad 9-krotnie. Ostatnio wykazano, że NAFLD 6-krotnie zwiększa ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19. Co więcej pacjenci tacy istotnie częściej rozwijają zapalenie płuc oraz uszkodzenie wątroby, a także potrzebują dłuższego czasu na eliminację wirerii SARS-CoV-2. Może to wynikać z kumulacji czynników ryzyka (tj. NAFLD, otyłość, cukrzyca itd.), ale też z faktu, że w przebiegu NAFLD/NASH często wyjściowo już dochodzi do aktywacji stanu zapalnego (cytokin/adipokin), co może zwiększać nasilenie tzw. burzy cytokinowej w przebiegu COVID-19. Szczególnie niepokojący jest fakt, że powikłania te mogą dotyczyć osób młodszych, a ciężki przebieg COVID-19 obserwowano u aż 56% osób z NAFLD w wieku < 60 lat. Można więc stwierdzić, że NAFLD niweluje ochronny wpływ wieku na COVID-19. Co ważne, wykazano również, że aktywna choroba alkoholowa zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju śmiertelnej dla organizmu burzy cytokinowej w przebiegu COVID-19.

Jeszcze gorsze rokowanie w przebiegu COVID-19 wykazują chorzy z marskością wątroby. Wysoka śmiertelność występuje w tej grupie niezależnie od etiologii marskości (alkoholowa, niealkoholowa, HBV, HCV itd.). W badaniu międzynarodowym [Marjot i wsp.] wykazano, że wśród chorych z marskością wątroby i SARS-CoV-2, aż 90% wymagało hospitalizacji, 46% miało dekomensację marskości, a 32% zmarło w przebiegu COVID-19, co jest odsetkiem prawie dwukrotnie wyższym wobec grupy osób > 80. r.ż. Co ważne, wśród przyczyn zgonu osób z marskością u ponad 70% wykazywano niewydolność oddechową, u 19% niewydolność wątroby, a u 5% przyczyny kardiologiczne. Zaobserwowano też istotną zależność pomiędzy stopniem wydolności wątroby a śmiertelnością, która waha się od ok. 20% dla chorych z marskością skompensowaną do ponad 50% w przypadku schyłkowej niewydolności wątroby (Child-Pugh klasa C) (Tabela 1).

Tabela 1.

Klasyfikacja stopnia zaawansowania marskości wątroby (Child-Pugh) oraz śmiertelność w przypadku zakażenia SARS-CoV-2 (na podstawie Marjot i wsp.)

	1 PUNKT	2 PUNKTY	3 PUNKTY
Bilirubina całkowita (Umol/L)	< 34	34–50	> 50
Albumina w surowicy (g/dL)	> 35	28–35	< 28
INR	< 1,70	1,71–2,30	> 2,30
Wodobrzusze	Brak	Łagodne	Umiarkowane, ciężkie
Encefalopatia wątrobowa	Brak	Stopień I–II	Stopień III–IV
	Klasa A	Klasa B	Klasa C
	5–6 pkt	7–9 pkt	10–15 pkt
Śmiertelność w COVID-19, gdy hospitalizacja	22%	39%	54%
Śmiertelność w COVID-19, gdy wentylacja mechaniczna	52%	74%	90%

Diagnostyka i znaczenie uszkodzenia wątroby w przebiegu COVID-19

Jak wspomniano wyżej, biochemiczne cechy uszkodzenia wątroby występują u większości chorych z COVID-19. W pracy Cai i wsp. biochemiczne cechy uszkodzenia wątroby przy przyjęciu obserwowano u 41% chorych z COVID-19, ale już w trakcie hospitalizacji dalsze narastanie tzw. prób wątrobowych stwierdzano aż u 76%. Z kolei uszkodzenie wątroby z jej dysfunkcją obserwowano przy przyjęciu u 5% chorych, ale w trakcie hospitalizacji odsetek ten zwiększył się do 21%. Uszkodzenie wątroby, bazując na ocenie aktywności tzw. enzymów wątrobowych (ALT, AST, GGT, ALP), można podzielić na typ mięszsowy, cholestatyczny lub mieszany (Tabela 2). Co ciekawe, typ uszkodzenia wątroby może mieć znaczenie rokownicze w COVID-19. Okazało się, że u chorych z mieszanym uszkodzeniem wątroby (wzrost zarówno ALT, jak i ALP/GGT) ciężki przebieg COVID-19 obserwowano w 70–90% przypadków, podczas gdy przy uszkodzeniu mięszsowym jedynie w ok. 20%. Z drugiej strony, jakiegokolwiek podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych 4-krotnie zwiększało prawdopodobieństwo wystąpienia zapalenia płuc w przebiegu COVID-19. Warto jest tu również podkreślić, że rokowanie zdecydowanie pogarsza się, gdy do cech uszkodzenia wątroby dołączają cechy jej dysfunkcji (tj. podwyższone stężenie bilirubiny, INR lub amoniaku).

Z powodów opisanych wyżej diagnostykę uszkodzenia wątroby w przebiegu COVID-19 należy zawsze traktować szerzej (Tabela 2). Poza tzw. enzymami wątrobowymi (tj. ALT, AST, GGT, ALP), należy ocenić funkcję wątroby (przynajmniej stężenie bilirubiny i INR), wykluczyć zakażenie HBV (antygen HBsAg), zakażenie HCV (anty-HCV) oraz aktywne NAFLD (np. NAFLD-score, USG j. brzusznej), marskość wątroby (np. APRI, badanie Fibroskan) i ocenić możliwą hepatotoksyczność leków dodatkowych (Tabela 3). Jest to ważne z punktu widzenia wpływu chorób przewlekłych wątroby na rokowanie w COVID-19. Anty-HCV można ocenić w ramach bezpłatnych akcji przesiewowych prowadzonych przez wiodące laboratoria komercyjne.

Tabela 2.

Wskaźniki biochemiczne przydatne w nieinwazyjnej ocenie typu uszkodzenia wątroby

OCENA	PARAMETR	ZNACZENIE KLINICZNE
Mięszkowe uszkodzenie wątroby	ALT lub/i AST $3 \times$ górnej granicy normy (GGN)	3-krotnie wyższe ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19
Cholestatyczne uszkodzenie wątroby	ALP lub/i GGT $2 \times$ GGN	Ryzyko populacyjne ciężkiego przebiegu COVID-19
Mieszane uszkodzenie wątroby	ALT lub/i AST $3 \times$ GGN oraz ALP lub/i GGT $2 \times$ GGN	Ponad 10-krotnie wyższe ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19
Marskość wątroby	Wskaźnik APRI: [(AST/ULN AST) \times 100] / PLT (10^9 /L)	> 1,0 wskazuje na marskość wątroby* (czułość 76%, swoistość 72%) > 0,7 zaawansowane włóknienie* (czułość 77%, swoistość 72%)
Aktywne niealkoholowe zapalenie wątroby z jej włóknieniem	Wskaźnik NFS (NAFLD Fibrosis Score): wiek, AST, ALT, PLT, BMI, albumina, nietolerancja glukozy Z uwagi na skomplikowany wzór wskazane użycie kalkulatora on-line	< -1,455 wskazuje na brak/ nieznaczne włóknienie > 0,675 zaawansowane włóknienie/marskość*

* Wymaga pilnej konsultacji hepatologicznej.

Tabela 3.

Biochemiczny typ polekowego uszkodzenia wątroby (DILI) oraz najczęściej je wywołujące leki

BIOCHEMICZNY TYP POLEKOWEGO USZKODZENIA WĄTROBY (DILI)		
Mięsaszowy (uszkodzenie hepatocytu)	Cholestatyczny (uszkodzenie cholangiocytu)	Mieszany
Przykładowe leki: <ul style="list-style-type: none"> • Niesteroïdowe przeciwzapalne (NLPZ)* • Acetaminofen* • Anty-HIV (HAART)* • Leki ziołowe* • Ketokonazol • Kw. walproinowy • Amiodaron 	Przykładowe leki: <ul style="list-style-type: none"> • Amoksycylina + kw. klawulanowy* • Makrolidy* • Antykoncepcyjne doustne • Clopidogrel • Steroïdy anaboliczne 	Przykładowe leki: <ul style="list-style-type: none"> • TMP/Sulfa • Sulfonamidy • Barbiturany • Karbamazepina • Enalapril

* Są lub były powszechnie używane w COVID-19.

Hepatologiczne następstwa krótko- i długoterminowe COVID-19

Wątroba jest narządem o wyjątkowo wydolnych mechanizmach regeneracji (mit o Prometeuszu). Uszkodzenia o charakterze ostrym, podobnie jak ostre wirusowe zapalenie wątroby, zwykle ustępują bez następstw w ciągu kilku, kilkunastu tygodni. Czasowym przedziałem różnicującym stany ostre i przewlekłe jest zwykle okres 6 miesięcy. Niewiele jest danych na temat regeneracji uszkodzenia wątroby po COVID-19 i bez wątplenia jej czas zależy od etiologii uszkodzenia (mechanizm immunologiczny – burza cytokinowa vs polekowy), jak również od obecności innych schorzeń wątroby. W jednej z prac z Chin po okresie 2-miesięcznej obserwacji po przebytych COVID-19 podwyższoną aktywność ALT obserwowano u 6,5%, AST u 28%, GGTP 9% i ALP 45%. Wskazuje to, że cholestatyczne uszkodzenia wątroby ulegają wolniejszej regeneracji niż mięsaszowe. We wstępnej analizie badań własnych (kohorta SILCOV-19; Silesian Complications of COVID-19 Database) obserwowano, że po średnim okresie 3 miesięcy od momentu wystąpienia pierwszych objawów COVID-19 odsetek osób z podwyższoną aktywnością ALT, AST, GGT i ALP nie przekraczał 6%, ale najczęstszym odchyleniem w tym okresie było podwyższone stężenie bilirubiny (9% uczestników). Należy jednak pamiętać, że u osób z przewlekłymi chorobami wątroby, a szczególnie jej mar-

skością, COVID-19 może prowadzić do zagrażających życiu zaostrzeń choroby podstawowej, włącznie z dekompensacją funkcji wątroby. Obecnie nie jest jasne, czy COVID-19 może pozostawiać trwałe następstwa hepatologiczne.

Profilaktyka i leczenie uszkodzenia wątroby

Profilaktyka i leczenie uszkodzenia wątroby w przebiegu COVID-19 jest szczególnie ważne w okresie ostrym, jak również wczesnej rekonwalescencji. W profilaktyce uszkodzenia szczególną uwagę należy zwrócić na osoby z już obecnymi chorobami wątroby, szczególnie chorobą tłuszczeniową, alkoholową i marskością wątroby, u których należy zadbać o wyrównanie funkcji wątroby przed zachorowaniem na COVID-19. Wśród najważniejszych celów do osiągnięcia u takich chorych wydaje się redukcja masy ciała i wyrównanie glikemii u chorych NASH, zaprzestanie spożycia alkoholu u chorych z ALD oraz kompensacja marskości wątroby, w tym redukcja m.in. wodobrzusza, leczenie żylaków przełyku.

U chorych w początkowym okresie COVID-19 należy prowadzić akcję edukacyjną odnośnie do hepatotoksyczności leków, szczególnie NLPZ. Warto podkreślić, że gorączka we wczesnej fazie COVID-19 słabo reaguje na leczenie paracetamolem i innymi lekami z grupy NLPZ. Należy więc przypominać chorym o ich dawkach maksymalnych. W przypadku paracetamolu nie można przekraczać dobowej dawki 4,0 g przy leczeniu krótkim (do 3 dni) oraz 2,5 g długotrwałym (do 10 dni), ibuprofenu do 1200 mg, metamizolu 4000 mg (4 tabl.). Należy też zwrócić uwagę na potencjalny efekt hepatotoksyczny ziół (np. kamfora, oset, szakłak amerykański, glistnik jaskółcze ziele, pieprz metystynowy, kozłek lekarski i wiele ziół stosowanych w tradycyjnej medycynie chińskiej).

U chorych hospitalizowanych z COVID-19 potencjalną hepatotoksyczność poza NLPZ i antybiotykami mogą wykazywać leki antyretrowirusowe, remdesiwir, leki przeciwcytokinowe (np. tocilizumab), antyarytmiczne oraz psychiatryczne. Leczenie uszkodzeń wątroby polega przede wszystkim na przerwaniu bodźca sprawczego (zapalenie, niedokrwienie, zakażenie, uszkodzenie polekowe). W przypadku ciężkiego zapalenia alkoholowego wskazane są glikokortykosteroidy, choć ich efekt długoterminowy jest podawany w wątpliwość. U chorych z encefalopatią wątrobową poleca się L-asparaginian L-ornityny, rifaksyminę lub inne niewchłaniane z przewodu pokarmowego antybiotyki oraz laktulozę. Kwas ursodeoksychlowy (UDCA) służący do leczenia pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC), bywa stosowany również w uszkodzeniach żółciowych wątroby, szczególnie przy obecności kamieni cholesterolowych w pęcherzyku żółciowym. Ważnym elementem jego działania może być wpływ immunomodulacyjny i przeciwzapalny, wykazany w warunkach *in vitro*. Właściwości antyoksydacyjne wykazuje również kwas tiazolidynokarboksylowy, który jest stosowany w toksycznych i polekowych uszkodzeniach wątroby. Wspomagająco w uszkodzeniach wątroby stosowane są też inne preparaty: leki ziołowe, niezbędne fosfolipidy i sylimaryna, jednakże przy ich stosowaniu tych należy zwrócić uwagę na kwestie interakcji lekowych.

Tabela 4.

Czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19

(na podstawie Ji D. i wsp., „J Hepatol.” 2020; 73(2), s. 451–453)

RYZYKO CIĘŻSZEGO PRZEBIEGU COVID-19	RYZYKO
Płeć męska	OR 3,1; 95% CI 1,1–9,4
Wiek > 60 lat	OR 4,8; 95% CI 1,5–16,2
BMI > 25 m/kg ²	OR 1,3; 95% CI 1,0–1,8
Choroby współistniejące	OR 6,3; 95% CI 2,3–18,8
NAFLD	OR 6,4; 95% CI 1,5–31,2

ZALECENIA EKSPERCKIE

- Wywiad przewlekłych chorób wątroby istotnie zwiększa ryzyko zapalenia płuc, ciężkiego przebiegu oraz zgonu u chorych z COVID-19. Szczególną uwagę należy zwrócić na niealkoholową chorobę stłuszczeniową wątroby (NAFLD), chorobę wątroby związaną ze spożywaniem alkoholu (ALD) oraz marskość wątroby. Chorych z tymi chorobami oraz objawami zakażenia SARS-CoV-2 należy objąć wnikliwym monitoringiem lub skierować wcześniej do leczenia szpitalnego niezależnie od wieku.
- Biochemiczne cechy uszkodzenia wątroby występują u 19–76% chorych z COVID-19 i 4-krotnie zwiększają ryzyko ciężkiego zapalenia płuc. Uszkodzenie o charakterze mieszanym (cholestatyczno/miądższowe) albo z dysfunkcją wątroby (podwyższone stężenie bilirubiny) kilkunastokrotnie częściej wiążą się z ciężkim przebiegiem COVID-19.
- U chorych z COVID-19, szczególnie w początkowym okresie, należy prowadzić edukację w zakresie toksyczności leków, szczególnie NLPZ. Gorączka we wczesnej fazie COVID-19 słabo reaguje na leczenie paracetamolem i innymi lekami z grupy NLPZ, warto jest więc przypominać chorym o ich dawkach maksymalnych. W przypadku paracetamolu nie można przekraczać dobowej dawki 4,0 g przy leczeniu krótkim (do 3 dni) oraz 2,5 g długotrwałym (do 10 dni), ibuprofenu do 1200 mg, metamizolu 4000 mg (4 tabl.).
- Pomimo że większość uszkodzeń wątroby w przebiegu COVID-19 wydaje się przemijająca w okresie do ok. 3 miesięcy po chorobie, należy pamiętać, że COVID-19 może prowadzić do zagrażających życiu zaostrzeń choroby podstawowej, włącznie z dekompensacją funkcji wątroby (nawet w 33% przypadków).

Piśmiennictwo

1. Marjot T., Moon A.M., Cook J.A. i wsp., *Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study*, „J Hepatol.” 2020, S0168-8278 (20), s. 33667-9.
2. Ca Q., Huang D., Yu H. i wsp., *COVID-19: Abnormal liver function tests*, „J Hepatol.” 2020; 73(3), s. 566–574.
3. Tomasiewicz K., Flisiak R., Halota W., *Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów Niealkoholowej Choroby Stłuszczeniowej Wątroby (PGE-NAFLD)*, „Terapia” 2018; 9, s. 1–5.
4. AOTMiT, *Zalecenia w COVID-19, Polskie zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne oraz organizacyjne w zakresie opieki nad osobami zakażonymi lub narażonymi na zakażenie SARS-CoV-2*, <https://www.aotm.gov.pl/zalecenia-kliniczne/covid-19/>

NASTĘPSTWA NEUROLOGICZNE COVID-19

**prof. dr hab. n. med. Monika Adamczyk-Sowa,
dr n. med. Maria Kiczmer-Nowak**

Katedra i Klinika Neurologii Wydziału Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Wprowadzenie

COVID-19 to choroba wywoływana przez koronawirusa SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) o wysokiej zakaźności. Jak wykazały przeprowadzone dotąd badania, wirus wykazuje potencjał neurotropowy. SARS-CoV-2 ma zdolność łączenia się z receptorem ACE2, który umożliwia wirusowi endocytozę. Ekspresję receptora ACE2 wykazują między innymi komórki śródbłonna naczyń i neurony¹. Wirus może wywoływać zaburzenia zarówno w zakresie ośrodkowego, jak i obwodowego układu nerwowego. Mechanizm, poprzez który wirus uszkadza układ nerwowy, jest złożony i tworzą go elementy takie jak burza cytokinowa, wtórne niedotlenienie czy uogólniony stan zapalny prowadzący do uszkodzenia bariery krew–mózg.

Do najczęstszych objawów neurologicznych zgłaszanych przez pacjentów zakażonym wirusem SARS-CoV-2 należą: zaburzenia smaku i węchu, zmęczenie, bóle mięśni, bóle głowy, nudności. Wśród zaburzeń neurologicznych opisanych w przebiegu lub w związku z tą infekcją występują: udar mózgu, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, zespół Guillaina-Barrégo, encefalopatia, zaburzenia napadowe. Infekcja SARS-CoV-2 może również prowadzić do zaostrzenia przewlekłych chorób neurologicznych oraz zmieniać odpowiedź na dotychczasowe leczenie. W pracy zebrano zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia powikłań neurologicznych infekcji COVID-19.

1. Ostre zachorowania naczyniowe mózgu

Diagnostyka

Podczas leczenia pacjentów z COVID-19 należy uwzględnić możliwość wystąpienia powikłań naczyniowo-mózgowych oraz w razie ich wystąpienia, natychmiastowe wdrożenie niezbędnych procedur diagnostycznych. Udar mózgu może wystąpić u 5% pacjentów z SARS-CoV-2 i stwarza dodatkowe ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań infekcji koronawirusem². Osoby z cięższym przebiegiem COVID-19 są bardziej narażone na wystąpienie powikłań naczyniowych³. Ze względu na zdolność wirusa SARS-CoV-2 do wiązania się z receptorami ACE2, pacjenci z nadciśnieniem mogą zgłaszać fluktuacje ciśnienia tętniczego krwi po zakażeniu SARS-CoV-2, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku wewnątrzczaszkowego⁴.

Z dotychczasowych doniesień wynika, że u chorych z COVID-19 występuje skłonność do podwyższonej wartości D-dimerów⁵. U pacjentów z zaawansowanym COVID-19 często obserwuje się ciężką trombocytopenię, która może sprzyjać krwotokom⁴. Z tego powodu przed kwalifikacją do leczenia trombolitycznego należy oznaczyć ilość płytek krwi⁶. Obserwowano również podwyższone wartości CRP i wydłużony czas protrombinowy⁴, a także obecność antykoagulanu toczeniowego oraz przeciwciał antykardiolipinowych i przeciw beta-2-glikoproteinie⁵.

Zgodnie z zaleceniami Sekcji Chorób Naczyniowych Mózgu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego oraz Niemieckiego Towarzystwa Neurologicznego u pacjentów z dodatnim wynikiem testu lub podejrzanych o zakażenie SARS-CoV-2, u których wystąpi ostre zachorowanie udarowe, należy wdrożyć rutynowe metody diagnostyczne^{2,3}. Natomiast według zaleceń European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics decyzje terapeutyczne dotyczące ogólnoustrojowych lub wewnątrznaczyniowych terapii reperfuzyjnych dla pacjentów podejrzanych lub zakażonych COVID-19, u których występują ostre objawy udaru, mogą opierać się na badaniu ultrasonograficznym, aby uniknąć potencjalnych opóźnień związanych z wykonywaniem badań angiografii CT lub MR⁷.

Dotychczas opublikowano niewiele wyników badań neuroobrazowych mózgu pacjentów z potwierdzonym COVID-19⁸. W przeprowadzonym u osób z ciężkim przebiegiem COVID-19 badaniu rezonansu magnetycznego podatności magnetycznej (SWI) obserwowano wieloogniskowy nieprawidłowy sygnał, potencjalnie z elementów tętniczych i żylnych, co ze współistnieniem objawów wieloogniskowego udaru korowego zostało zinterpretowane jako zakrzepica małych naczyń⁸. U innych osób uwidoczono hiperdensyjne naczynia żyłne lub występowanie krwawień⁸.

Podsumowanie

Osoby z cięższym przebiegiem COVID-19 mają większe ryzyko powikłań naczyniowych.

W badaniach laboratoryjnych pacjentów może wystąpić trombocytopenia oraz wzrost wartości D-dimerów, CRP i PCT.

Stosowane metody diagnostyczne nie odbiegają od typowych.

Leczenie

Zgodnie z zaleceniami Sekcji Chorób Naczyniowych Mózgu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego oraz Niemieckiego Towarzystwa Neurologicznego u pacjentów z dodatnim wynikiem testu lub podejrzanych o zakażenie SARS-CoV-2 z objawami ostrego udaru mózgu, należy stosować leczenie typowe dla tej jednostki chorobowej^{2,3}. W ostrym udarze mózgu u pacjentów spełniających kryteria kwalifikacyjne, należy przeprowadzać trombolizę i trombektomię³. Podczas postępowania leczniczego i diagnostycznego należy stosować środki ochrony osobistej, aby uniknąć zakażenia. Podczas wykonywania zabiegu trombektomii w zabiegu powinien uczestniczyć tylko niezbędny personel⁶. Przed zabiegiem należy rozważyć profilaktyczną intubację u pacjentów z wysokim wynikiem w skali NIHSS, z udarami kręgowo-podstawnymi oraz u chorych z zaburzeniami świadomości⁶. Profilaktyczna intubacja wiąże się z mniejszym niż intubacja pilna ryzykiem zakażenia związanym z uwalnianiem aerozolu⁶.

Zapobieganie: ryzyko powikłań zakrzepowych u pacjentów dodatnich jest podwyższone pomimo stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej, nie ustalono dotychczas optymalnych dawek leków przeciwzakrzepowych⁵. W przypadku pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego, u których wystąpi zakażenie SARS-CoV-2, obecnie nie zaleca się zaprzestania stosowania inhibitorów ACE lub blokerów receptora angiotensyny II (ARB)⁹. Terapia ACEI/ARB nie pogarszała ciężkości choroby COVID-19, a nawet może zmniejszać śmiertelność z jej powodu¹⁰.

Podsumowanie

Podczas zabiegu trombektomii obecny personel powinien być ograniczony do niezbędnych osób. Można rozważyć wykonanie intubacji przed zabiegiem.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nie zaleca się obecnie zmiany stosowanych dotychczas leków z grup ACE i ARB na preparaty z innych grup.

2. Stwardnienie rozsiane

Diagnostyka

Pacjenci leczeni immunoterapią oraz osoby niepełnosprawne są uważane za potencjalną grupę podwyższonego ryzyka infekcji COVID-19¹¹. Nie stwierdzono związku między występowaniem objawów COVID-19 i częstszego występowania rzutów SM, pomimo że ogólnoustrojowe infekcje są związane ze zwiększonym ryzykiem rzutu¹². Utrwalone objawy neurologiczne mogą się nasilać podczas infekcji i gorączki (pseudorzut), dlatego należy je zawsze różnicować z rzutem¹². Segamarchi i wsp. sugeruje, aby pacjentów z objawami rzutu bez gorączki traktować jako rzut choroby¹².

Podsumowanie

Pacjenci stosujący immunoterapię oraz osoby niepełnosprawne mogą należeć do grupy ryzyka w czasie pandemii.

U osób z nasileniem objawów podczas gorączki należy podejrzewać pseudorzut i zawsze różnicować z rzutem choroby.

Leczenie

LECZENIE MODYFIKUJĄCE PRZEBIEG CHOROBY

Uważa się, że wszystkie zatwierdzone terapie modyfikujące przebieg choroby należy w trakcie pandemii kontynuować u pacjentów z SM, którzy nie są zakażeni wirusem SARS-CoV-2. Korzyści w ujęciu zapobiegania dalszej progresji choroby prawdopodobnie przewyższają ryzyko zakażenia w przypadku prawie każdej terapii¹³. Przy ocenie indywidualnego ryzyka pacjenta należy brać pod uwagę wiek, chorobowość i regionalną częstość występowania COVID-19³.

Stanowiska ekspertów dotyczące kontynuacji terapii u pacjentów z dodatnim wynikiem w kierunku SARS-CoV-2 są niejednoznaczne. Zgodnie z zaleceniami Niemieckiego Towarzystwa Neurologicznego w przypadku zachorowania na COVID-19, należy wziąć pod uwagę aspekty takie jak aktywność podstawowej choroby neurologicznej i poprzedni cykl leczenia i w razie konieczności przerwać terapię immunologiczną³. Sekcja Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego zaleca uwzględnienie w decyzji mechanizmu działania leku, wieku i stanu klinicznego chorego oraz przedyskutowanie tej kwestii z pacjentem¹⁴. U pacjentów z łagodnym przebiegiem infekcji, leczonych preparatami interferonu beta, octanu glatirameru, teryflunomidu lub fumaranu dimetylu, bez istotnej limfopenii, sugeruje się kontynuację terapii¹⁴. Jeżeli prowadzona jest terapia immunosupresyjna, szczególnie u osób po 60. roku życia, obciążonych chorobami współistniejącymi, a infekcja ma przebieg umiarkowany lub ciężki, należy rozważyć przerwanie leczenia¹⁴.

W przypadku podjęcia decyzji o wstrzymaniu terapii sugeruje się ponowne włączenie leczenia modyfikującego przebieg SM po 4 tygodniach od wyleczenia COVID-19¹⁴. Z kolei Hamdy i wsp. podaje, że w przypadku pacjentów z aktywną infekcją COVID-19 należy wstrzymać każde leczenie modyfikujące przebieg choroby¹⁵. Czas wznowienia leczenia nie jest dobrze zdefiniowany, ale może zależeć od seryjnych negatywnych testów PCR na COVID-19 w ciągu 3–4 tygodni od ustąpienia objawów¹⁵.

Sugeruje się, że różne rodzaje stosowanego leczenia w SM są związane z różnym stopniem ryzyka związanego z COVID-19¹¹. Pacjenci w trakcie terapii alemtuzumabem, kladrybiną, okrelizumabem, rytuksymabem, fingolimodem, fumaranem dimetylu, teryflunomidem lub siponimodem mieszkający na terenie dotkniętym epidemią, powinni się odizolować w jak największym stopniu, aby zmniejszyć ryzyko infekcji¹⁵. Sekcja SM i Neuroimmunologii PTN rekomenduje kontynuację leczenia fingolimodem przy rygorystycznym przestrzeganiu zasad profilaktyki zakażenia¹⁴. Zalecane jest również kontynuowanie leczenia natalizumabem, a okres podawania leku można wydłużyć do 6 tygodni¹⁴. W leczeniu okrelizumabem można opóźnić podanie kolejnej dawki leku, a przy podejmowaniu decyzji o kolejnej infuzji można brać pod uwagę poziom limfocytów CD19+, IgG, IgM i IgA, ponieważ te wyniki wskazują czy u pacjenta doszło do repopulacji limfocytów B¹⁴. W przypadku leczenia kladrybiną zalecane jest opóźnienie kolejnej dawki leku¹⁴. W terapii alemtuzumabem sugeruje się opóźnienie podania kolejnej dawki. Zwiększenie odstępu między pierwszym i drugim cyklem leczenia do 18 miesięcy jest bezpieczne¹⁴. Nie należy zamieniać fingolimodu i natalizumabu na preparaty stosowane w pierwszej linii leczenia¹⁴.

Włączanie leków modyfikujących przebieg choroby w trakcie pandemii może się odbywać bez przeszkód dla leków I linii, dla leków II linii rozpoczęcie terapii natalizumabem wydaje się najbardziej bezpieczne¹⁴. Rozpoczynanie terapii alemtuzumabem w okresie narażenia na infekcję COVID-19 jest przeciwwskazane¹⁴. Można rozpoczynać terapię fingolimodem, okrelizumabem i kladrybiną przy zachowaniu reżimu sanitarnego. Przed rozpoczęciem leczenia modyfikującego przebieg choroby, które może obniżyć odporność, można rozważyć kwarantannę pacjenta, aby wykluczyć potencjalną infekcję COVID-19¹⁵.

LECZENIE RZUTU SM

Należy unikać dożylnych sterydoterapii, o ile jej przeprowadzenie nie jest niezbędne¹⁶. Sekcja SM i Neuroimmunologii PTN w przypadku rzutów o niewielkim nasileniu objawów zaleca rozważenie odstąpienia od sterydoterapii dożylnych na rzecz sterydoterapii doustnej i leczenia objawowego¹⁴. Według Segamarchi i wsp. leczenie rzutów SM doustnymi sterydami może być bezpieczniejszą, skuteczną formą dla pacjentów w przypadku rzutów bez ciężkich objawów¹². Jeżeli rzut jest wielobjawowy, z objawami motorycznymi, mózdkowymi lub objawy mają znaczny wpływ na codzienną aktywność zalecana jest hospitalizacja i podanie metyloprednizolonu 1000 mg i.v. 3–5 dni¹².

Podsumowanie

Należy kontynuować rozpoczęte terapie modyfikujące przebieg choroby w czasie pandemii.

U pacjentów z dodatnim wynikiem w kierunku SARS-CoV-2 zaleca się w uwzględnieniu decyzji o kontynuacji lub zaprzestaniu leczenia terapią modyfikującą przebieg choroby mechanizm działania leku, wiek i stan kliniczny chorego oraz przedyskutowanie tej kwestii z pacjentem.

Można rozpocząć leczenie modyfikujące przebieg choroby dla preparatów I linii bez przeszkód, dla preparatów II linii z zachowaniem reżimu sanitarnego i odpowiednich zaleceń.

Różne rodzaje stosowanego leczenia modyfikującego przebieg choroby wiążą się z różnym ryzykiem infekcji COVID-19.

Pacjenci leczeni lekami silnie wpływającymi na układ immunologiczny, powinni zachować reżim sanitarny w jak największym możliwym stopniu podczas pandemii.

Rzuty choroby bez ciężkich objawów należy leczyć sterydoterapią doustną w trybie ambulatoryjnym.

3. Napady padaczkowe i padaczka

Diagnostyka

Akumulacja czynników zapalnych, aktywacja szlaków zapalnych w układzie nerwowym, bezpośrednia inwazja wirusa do ośrodkowego układu nerwowego mogą przyczyniać się do wystąpienia napadów padaczkowych¹. W przypadku wystąpienia napadów padaczkowych u pacjenta z COVID-19 należy dążyć do ustalenia, czy jest to pierwszy napad w życiu³. Jeżeli napad wystąpił po raz pierwszy, może świadczyć o procesie patologicznym obejmującym ośrodkowy układ nerwowy – w przypadku COVID-19 może to być neuroinfekcja, powikłanie o charakterze naczyniowym, ale może również wystąpić podczas terapii ECMO³. Przyczyną może być również autoimmunologiczne zapalenie mózgu po SARS-CoV-2 związane z początkiem opornego stanu padaczkowego¹⁷. Napady de novo u osób z COVID-19 mogą przybierać różne formy, np. napad ogniskowy, toniczno-kloniczny, drgawkowy stan padaczkowy, niedrgawkowy stan padaczkowy. Jeżeli pacjent chorował wcześniej na padaczkę, może wystąpić nawrót napadów lub nasilenie objawów związane z infekcją³. U pacjentów z dodatnim wynikiem w kierunku SARS-CoV-2, u których występują zaburzenia świadomości, należy przeprowadzić badanie EEG celem weryfikacji występowania zaburzeń o charakterze napadowym³. Podczas badania nie należy przeprowadzać hiperwentylacji. Ma to na celu ochronę personelu, aby ograniczyć kontakt z aerozolem pacjenta oraz ochronić chorego przed możliwym destabilizującym efektem hiperwentylacji³.

W badaniu EEG osób z dodatnim wynikiem SARS-CoV-2 zaobserwowano obecność sporadycznej aktywności napadowej, głównie pod postacią fal ostrych oraz uogólnionego spowolnienia zapisu podstawowego¹. W nagłych stanach zalecane jest wykonanie badania TK głowy lub MRI głowy celem uwidocznienia ewentualnego ogniska epileptogennego³. U osób chorujących na padaczkę oznacza się stężenie stosowanego leku przeciwpadaczkowego w surowicy krwi³. U pacjentów dotychczas niechorujących na padaczkę poszukuje się czynników mogących wywołać napady, tj. zaburzenia elektrolitowe, metaboliczne, hypoksja, niewydolność narządów w przebiegu COVID-19¹⁸. Pobiera się również płyn mózgowo-rdzeniowy w celu diagnostyki w kierunku neuroinfekcji³.

Podsumowanie

Należy ustalić czy napad wystąpił po raz pierwszy w życiu, czy pacjent chorował wcześniej na padaczkę.

Należy wykluczyć neuroinfekcję.

Podczas wykonywania badania EEG zalecane jest odstępianie od hiperwentylacji.

Leczenie

Postępowanie terapeutyczne w przypadku napadów i stanu padaczkowego nie różni się w przypadku pacjentów z COVID-19³. U chorych w ciężkim stanie nieleczonego napad padaczkowy może szybko przejść w stan padaczkowy o wysokiej śmiertelności¹⁸. Należy dążyć do ustalenia i zwalczenia przyczyny wystąpienia napadu np. hypoksji¹⁸. Należy brać pod uwagę możliwość występowania interakcji lekowych między lekami przeciwpadaczkowymi a lekami stosowanymi z powodu infekcji COVID-19¹⁶, szczególnie włączając kwas walproinowy, karbamazepinę, fenytoinę i fenobarbital¹⁸. Stosując benzodiazepiny u pacjentów z upośledzoną funkcją oddechową, należy zachować ostrożność¹⁸. Konieczne może być odpowiednie dostosowanie dawek leków¹⁶. Stosując fenobarbital, fenytoinę lub lakozamid u pacjentów z zaburzeniami oddechowymi lub kardiologicznymi, należy adekwatnie monitorować stan pacjenta¹⁸. Zalecanymi lekami są brivaracetam i levetiracetam¹⁸. Leczenie pacjenta z zastosowaniem ECMO może wpływać na farmakokinetykę leków przeciwpadaczkowych¹⁸. W przypadku pacjentów, u których obserwuje się napady związane z podwyższoną temperaturą ciała, zalecane jest stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych³.

Podsumowanie

U chorych w ciężkim stanie nieleczonego napad padaczkowy może szybko przekształcić się w stan padaczkowy będący stanem bezpośredniego zagrożenia życia.

Należy brać pod uwagę możliwość występowania interakcji lekowych między lekami przeciwpadaczkowymi a lekami stosowanymi z powodu infekcji COVID-19.

4. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu

Diagnostyka

W czasie pandemii etiologia SARS-CoV-2 powinna być brana pod uwagę u pacjentów z objawami wskazującymi na zapalenie opon mózgowych i mózgu⁴. Do objawów zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu w przebiegu COVID-19 należą m.in. zaburzenia świadomości, bóle głowy, napady padaczkowe, gorączka i wymioty⁴. Mogą wystąpić objawy oponowe⁴. W przypadku wystąpienia objawów sugerujących neuroinfekcję konieczne jest przeprowadzenie dalszej diagnostyki z uwzględnieniem badań MRI mózgu i rdzenia, EEG oraz badania płynu mózgowo-rdzeniowego³. W większości przypadków w neuroobrazowaniu nie stwierdzono zmian¹⁹. W badaniu MRI mózgowia mogą w przebiegu neuroinfekcji spowodowanej wirusem SARS-CoV-2 wystąpić hiperdensyjne zmiany z wzmocnieniem kontrastowym w obrębie kory oraz rozległe, obustronne, hiperdensyjne zmiany zlokalizowane podkorowo³. Badanie EEG może ujawnić zaburzenia o charakterze napadowym oraz zmiany ogniskowe³. Wyniki badania płynu mózgowo-rdzeniowego mogą wahać się od prawidłowej cytozy do pleocytozy limfocytowej z > 100 komórek/ul³. Może wystąpić zwiększona przepuszczalność bariery krew–mózg ze względu na wysoki poziom cytokin prozapalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym¹. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego testem PCR na obecność wirusa SARS-CoV-2 u większości pacjentów otrzymano wynik negatywny¹⁹. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego należy uwzględnić oznaczenie m.in. wirusa Herpes i innych patogenów³. W różnicowaniu z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu należy oznaczyć autoprzeciwciała w surowicy oraz płynie mózgowo-rdzeniowym³.

Podsumowanie

Etiologia SARS-CoV-2 powinna być brana pod uwagę u pacjentów z objawami wskazującymi na zapalenie opon mózgowych i mózgu.

W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego testem PCR na obecność wirusa SARS-CoV-2 u większości pacjentów otrzymano wynik negatywny.

W diagnostyce różnicowej u pacjentów z COVID-19 należy wziąć pod uwagę autoimmunologiczne zapalenie mózgu.

Leczenie

W opisanych dotychczas w piśmiennictwie przypadkach prowadzono leczenie za pomocą antybiotykoterapii o szerokim spektrum oraz lekami przeciw-wirusowymi¹⁹. Opisano przypadki, w których poprawa stanu pacjenta była wiązana z zastosowaniem mannitolu lub hydroksychlorochiny¹⁹. Sugeruje się, że jeżeli nie wykryto patogenu w postępowaniu diagnostycznym, a objawy się utrzymują, można podjąć próbę leczenia dużymi dawkami metyloprednizolonu (1 g/dobę)

przez okres 3–5 dni³. Opisano również przypadki autoimmunologicznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych leczonych plazmaferezą z uzyskaniem poprawy u większości chorych po leczeniu⁴.

Podsumowanie

U większości pacjentów prowadzono leczenie za pomocą antybiotykoterapii o szerokim spektrum oraz leków przeciwwirusowych.

W postępowaniu terapeutycznym można rozważyć mannitol, hydroksychlorochinę oraz kortykosterydy.

W przypadku autoimmunologicznego zapalenia mózgu można zastosować plazmaferezę.

5. Encefalopatia

Diagnostyka

W przebiegu infekcji COVID-19 może wystąpić encefalopatia, szczególnie u pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby³. Za przyczynę uznaje się infekcję, uszkodzenia parenchymalne, zaburzenia równowagi elektrolitowej, hypoksję, toksyczne i metaboliczne zaburzenia oraz niedrgawkowy stan padaczkowy¹. Objawy i przebieg kliniczny są zróżnicowane³. U pacjentów opisywano pobudzenie, splątanie, objawy dysfunkcji wykonawczych, ataksję czy objawy piramidowe⁴. Badania neuroobrazowe TK głowy lub MRI mózgowia mogą wykazywać zmiany strukturalne i obrzęk mózgu, ale udokumentowano również występowanie zmian takich jak ogniskowy obrzęk mózgu, wielogniskowe wzmocnienie pokontrastowe lub zmiany krwotoczno-martwicze³. Wskazane jest wykonanie badania płynu mózgowo-rdzeniowego, które umożliwi wykluczenie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oraz wykrycie markerów uszkodzenia po hipoksji³. Dotychczas nie wiadomo, czy istnieje typowy wzorec EEG dla encefalopatii w przebiegu COVID-19¹⁷. Fale trójfazowe mogą występować w encefalopatiach wątrobowych lub mocznicowych³.

Podsumowanie

Przyczyny encefalopatii w przebiegu COVID-19 nie zostały dotychczas poznane. W przypadku wystąpienia objawów encefalopatii należy wykonać badanie płynu mózgowo-rdzeniowego oraz przeprowadzić monitorowanie EEG.

Leczenie

Dotychczas brak skutecznej terapii we wskazaniu encefalopatii³.

6. Zespół Guillaina-Barrégo (GBS)

Diagnostyka

Typowo GBS, czyli ostra zapalna polineuropatia demielinizacyjna, występuje jako powikłanie infekcji wirusowej lub infekcji o innej etiologii. Najczęściej objawy występują od 3 do 28 dni po pojawieniu się objawów infekcji¹⁹. Zespół charakteryzuje się wstępującym symetrycznym porażeniem wiotkim kończyn z arefleksją, zaburzeniami czucia powierzchownego i/lub zajęciem nerwów czaszkowych⁴. Postawienie rozpoznania GBS u pacjentów z dodatnim testem w kierunku SARS-CoV-2 jest trudne i często opóźnione, ze względu na fakt, że objawy takie jak duszność i zmęczenie mogą być przypisywane infekcji COVID-19²⁰. U niektórych pacjentów z GBS podczas infekcji COVID-19 występowała niewydolność oddechowa, jednak trudno ocenić, czy była ona związana z uszkodzeniem nerwowo-mięśniowym w przebiegu GBS czy z COVID-19⁴. Rozpoznanie GBS można potwierdzić przez wykrycie rozszczepienia białkowo-komórkowego w płynie mózgowo-rdzeniowym⁴. U pacjentów przeprowadzono badanie PCR celem wykrycia obecności wirusa SARS-CoV-2 w płynie mózgowo-rdzeniowym, ale otrzymywano wyniki negatywne¹⁹. Obraz elektrofizjologiczny jest typowy dla ostrej polineuropatii demielinizacyjnej z wariantem demielinizacyjnym lub aksonalnym⁴.

Podsumowanie

Rozpoznanie GBS można potwierdzić przez wykrycie rozszczepienia białkowo-komórkowego w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Obraz elektrofizjologiczny jest typowy dla ostrej polineuropatii demielinizacyjnej.

Leczenie

Terapia powinna przebiegać zgodnie z aktualnymi wytycznymi, obejmując plazmaferezę lub dożylną podanie immunoglobuliny ludzkiej (IVIG)³. Obecnie brak doniesień porównujących powyższe metody leczenia²⁰. Większość pacjentów była leczona IVIG i uzyskano całkowitą lub częściową poprawę, kilku chorych zmarło²⁰.

W przypadku pacjentów z zespołem GBS, u których doszło do infekcji SARS-CoV-2 zaleca się kontynuację przetoczeń immunoglobulin²¹.

Podsumowanie

Terapia powinna przebiegać zgodnie z aktualnymi wytycznymi, obejmując plazmaferezę lub dożylną podanie immunoglobuliny ludzkiej (IVIG).

Piśmiennictwo

1. Sharifian-Dorche M., Huot P., Oshero M. i wsp., *Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic*, „J Neurol Sci.” 2020; 417, s. 117085, doi:10.1016/j.jns.2020.117085.
2. Stanowisko Sekcji Chorób Naczyniowych Mózgu PTN dot. pacjentów z udarem mózgu – pandemia SARS-CoV-2, https://ptneuro.pl/o_ptn/aktualnosci/stanowisko_sekcji_chorob_naczyniowych_mozgu_ptn_dot_pacjentow_z_udarem_mozgu_pandemia_sars_cov_2
3. Berlit P., Bösel J., Gahn G. i wsp., *Neurological manifestations of COVID-19 – guideline of the German society of neurology*, „Neurol Res Pract.” 2020; s. 51, doi:10.1186/s42466-020-00097-7.
4. Adamczyk-Sowa M., Niedziela N., Kubicka-Bączyk K. i wsp., *Neurological symptoms as a clinical manifestation of COVID-19: Implications for internists*, „Pol Arch Intern Med” 2020, doi:10.20452/pamw.15575.
5. Al-Ani F., Chehade S., Lazo-Langner A., *Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review*, „Thromb Res.” 2020; 192, s. 152-60, doi:10.1016/j.thromres.2020.05.039.
6. Bhatia R., Sylaja P.N., Srivastava MVP. i wsp., *Consensus Statement - Suggested Recommendations for Acute Stroke Management during the COVID-19 Pandemic: Expert Group on Behalf of the Indian Stroke Association*, „Ann Indian Acad Neurol.” 2020;23, s. 15–23, doi:10.4103/aian.AIAN_302_20.
7. Baracchini C., Pieroni A., Kneihsl M. i wsp., *Practice recommendations for neurovascular ultrasound investigations of acute stroke patients in the setting of the COVID-19 pandemic: An expert consensus from the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics*, „Eur J Neurol.” 2020; 27, s. 1776-80, doi:10.1111/ene.14334.
8. Pezzini A., Padovani A., *Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19*, „Nat Rev Neurol.” 2020;16, s. 636-44. doi:10.1038/s41582-020-0398-3.
9. COVID-19 and concerns regarding use of ACEi/ARB/ARNi medications for heart failure or hypertension, <https://www.conferenceharvester.com/Uploads/Documents/9006/CCSCHFSstatementregardingCOVID.pdf>
10. Guo X., Zhu Y., Hong Y., *Decreased Mortality of COVID-19 with Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors Therapy in Patients With Hypertension: A Meta-Analysis*. „Hypertension” (Dallas, Tex.: 1979) 2020, doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15572.
11. Zheng C., Kar I., Chen C.K. i wsp., *Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapy and the COVID-19 Pandemic: Implications on the Risk of Infection and Future Vaccination*, „CNS Drugs.” 2020; 34, s. 879-96, doi:10.1007/s40263-020-00756-y.
12. Segamarchi C., Silva B., Saidon P. i wsp., *Would it be recommended treating multiple sclerosis relapses with high dose oral instead intravenous steroids during the COVID-19 pandemic?* „Mult Scler Relat Disord.” 2020; 46, s. 102449. doi:10.1016/j.msard.2020.102449.

13. Zrzavy T., Wimmer I., Rommer P.S., Berger T., *Immunology of COVID-19 and disease-modifying therapies: The good, the bad and the unknown*, „Eur J Neurol” 2020, doi:10.1111/ene.14578.
14. Bartosik-Psujek H., Adamczyk-Sowa M., Kalinowska A. i wsp., *Stanowisko dot. leczenia SM w przypadku ryzyka zakażenia koronawirusem wywołującym COVID-19*, „Polski Przegląd Neurologiczny” 2020, s. 59–61.
15. Hamdy S.M., Abdel-Naseer M., Shehata H.S. i wsp., *Managing Disease-Modifying Therapies and Breakthrough Activity in Multiple Sclerosis Patients During the COVID-19 Pandemic: Toward an Optimized Approach*, „Ther Clin Risk Manag.” 2020; 16, s. 651-62, doi:10.2147/TCRM.S257714.
16. Oertzen T.J. von, Macerollo A., Leone M.A. i wsp., *EAN consensus statement for management of patients with neurological diseases during the COVID-19 pandemic*, „Eur J Neurol” 2020, doi:10.1111/ene.14521.
17. Asadi-Pooya A.A., Simani L., Shahisavandi M., Barzegar Z., *COVID-19, de novo seizures, and epilepsy: A systematic review*, „Neurol Sci” 2020, doi:10.1007/s10072-020-04932-2.
18. Asadi-Pooya A.A., *Seizures associated with coronavirus infections*, „Seizure.” 2020;79, s. 49–52, doi:10.1016/j.seizure.2020.05.005.
19. Pryce-Roberts A., Talaei M., Robertson N.P., *Neurological complications of COVID-19: A preliminary review*, „J Neurol.” 2020; 267, s. 1870-3, doi:10.1007/s00415-020-09941-x.
20. Sriwastava S., Kataria S., Tandon M. i wsp., *Guillain Barré Syndrome and its variants as a manifestation of COVID-19: A systematic review of case reports and case series*, „J Neurol Sci.” 2020; 420, s. 117263, doi:10.1016/j.jns.2020.117263.
21. Rejda K., *Stanowisko PTN dot. leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurol. w sytuacji epidemii*, https://ptneuro.pl/o_ptn/aktualnosci/stanowisko_ptn_dot_leczenia_przetoczeniami_immunoglobulin_w_chorobach_neurol_w_sytuacji_epidemii

NASTĘPSTWA PSYCHICZNE COVID-19

dr hab. n. med. Robert Pudło, prof. SUM

Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Z oczywistych względów zainteresowanie zdrowiem psychicznym w związku z pandemią COVID-19 jest znaczne. Wpisanie iloczynu haseł: COVID-19 i „mental disorders” w wyszukiwarce pub-med w pierwszych dniach stycznia 2021 roku przywołuje ponad 670 artykułów o różnym stopniu precyzji. Próba uporządkowania tych informacji powinna się zacząć od zestawienia znanych i domniemyanych czynników etiologicznych.

Tabela 1.

Potencjalne czynniki etiologiczne zaburzeń psychicznych związanych z COVID-19

BIOLOGICZNE	PSYCHOLOGICZNE
Neurotoksyczność wirusa	Lęk przed śmiercią, lęk przed nieznanym
Wysoka gorączka, aktywacja procesów zapalnych	Izolacja społeczna, pozbawienie lub ograniczenie źródeł dochodów, restrykcje prawne
Zmniejszenie aktywności fizycznej	Nadmiar informacji medialnych
Niepożądane działania leków	Zerwanie kontaktu z bliskimi
Niedotlenienie ośrodkowego układu nerwowego (oun), zmiany naczyniowe w oun	Sytuacja stresowa zagrażająca życiu

Przeglądając Tabelę 1 trzeba pamiętać, że po pierwsze nie wyczerpuje ona listy możliwych czynników etiologicznych, a po drugie żaden z nich nie działa w izolacji od pozostałych. Dobrą ilustracją powiązań między czynnikami może być przykład chorego z niską saturacją, który po przebytych majaczeniu ma upośledzone funkcje poznawcze, jednocześnie boi się o życie leżonej w innym szpitalu bliskiej osoby, z którą nie może nawiązać kontaktu. W tym przykładzie stresory psychologiczne dotyczą osoby z organicznie upośledzonymi mechanizmami adaptacyjnymi.

Trudne do oddzielenia od psychopatologicznych skutków infekcji są zaburzenia związane ze stresem wynikającym z epidemii jako zjawiska społecznego. Izolacja, pogorszenie sytuacji finansowej, lęk o najbliższych, wyczerpanie pracą z osobami chorymi itp. są potencjalnymi czynnikami przyczynowymi zaburzeń stresowych. Przeprowadzona przez Cooke i wsp. metaanaliza wskazuje na niezwykle wysoką, bo sięgającą 25% populacji ogólnej osób dorosłych, częstość zaburzeń związanych ze stresem (zaburzeń stresowych pourazowych, lęku uogólnionego i depresji) w okresie pandemii. Grupą szczególnie narażoną na tego rodzaju zaburzenia są pracownicy ochrony zdrowia. Najnowsza znaleziona metaanaliza (z grudnia 2020 r.) dzieląca pracowników ochrony zdrowia na trzy grupy (lekarzy, pielęgniarki i innych) podaje wysoką chorobowość. Dla depresji (odpowiednio w trzech wymienionych wcześniej grupach): 40,5%, 28% i 20,6%; dla zaburzeń lękowych: 19,8%, 22,8% i 27%.

Interesująca jest metaanaliza dotycząca występowania zaburzeń psychicznych związanych z infekcją obejmująca epidemie SARS, MERS i COVID-19. W populacji chorych o ciężkim przebiegu zaburzenia psychiczne występowały u ponad 60% pacjentów, w tym najczęściej: bezsenność (42%), lęk (36%), zaburzenia uwagi (38%), pamięci (34%), depresja (33%), majaczenie (28%) i chwiejność emocjonalna (28%). Część zaburzeń utrzymywała się po wyleczeniu infekcji: bezsenność (12%), lęk (12%), zaburzenia uwagi (20%), pamięci (19%), depresja (10%), i chwiejność emocjonalna (23%). Już to zestawienie sugeruje, że zaburzenia psychiczne, zwłaszcza o domniemanej biologicznej etiologii, trwają dłużej niż infekcja i muszą być traktowane jako długotrwałe powikłania.

Opracowanie spójnej systematyki po-COVID-owych zaburzeń psychicznych jest kwestią dłuższego czasu, ale wobec potrzeby zaplanowania interwencji terapeutycznych można roboczo podzielić poinfekcyjne zaburzenia psychiczne na trzy grupy.

Tabela 2.

Najczęstsze zaburzenia psychiczne związane z COVID-19

1. Zaburzenia z przeważającą etiologią organiczną	majaczenie, zaburzenia pamięci, zaburzenia uwagi, chwiejność emocjonalna
2. Zaburzenia z przeważającą etiologią psychologiczną (stresową)	zaburzenia lękowe, zaburzenia stresowe pourazowe
3. Mieszane	bezsenność, depresja

Majaczenie

Najpoważniejszym „psychoorganicznym” powikłaniem COVID-19 jest majaczenie. W grupie chorych na COVID-19 hospitalizowanych na oddziałach intensywnej opieki diagnostyka za pomocą adekwatnego narzędzia (CAM lub CAM-ICU) ujawnia majaczenie w 65–84,3% przypadków. Dla kontrastu: ocena częstości majaczenia na takich samych oddziałach, ale za pomocą „orientacyjnej” diagnostyki daje wyniki rzędu 12–45%, czyli większość przypadków pozostaje nierozpoznana. Ponieważ majaczenie znacznie zwiększa śmiertelność, jego diagnostyka jest szczególnie ważna, dlatego musi się odbywać za pomocą standaryzowanych narzędzi, wśród których najlepszą opinią cieszy się Confusion Assessment Method (CAM) – dostępna jest też polska wersja tego narzędzia. Etiologia majaczenia jest złożona, znaczna część autorów skłania się ku stwierdzeniu, że neurotoksyczne działanie SARS-CoV-2 oraz izolacja od znanego otoczenia i znanych osób nakładają się na znane czynniki ryzyka majaczenia. Akcentuje się też znaczenie czynników pośredniczących, w tym hipoksji, kwasicy, rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego oraz aktywacji cytokin prozapalnych, zwłaszcza TNF IL-1 i IL-6.

Ponieważ nie opracowano dotychczas specyficznych metod leczenia należy skrupulatnie stosować możliwe oddziaływania profilaktyczne. Leczenie majaczenia polega – jak zwykle – na zapewnieniu jak najlepszego stanu ogólnego. W razie pobudzenia lekiem z wyboru jest haloperidol w dawce 1–2,5 mg/dosis. Maksymalna dawka dobową jest zwykle określana na 10–15 mg. Jeśli jest potrzeba przekroczenia tej dawki, należy rozważyć, czy dla chorego większe zagrożenia stanowi zbyt wysoka dawka leku, czy nieopanowane pobudzenie.

Tabela 3.

Majaczenie

Profilaktyka	Zapobieganie deprywacji sensorycznej (okulary, aparat słuchowy), zapewnienie prawidłowego snu (opaska na oczy), kontrola przyjmowanych posiłków i płynów, maksymalna możliwa ilość ruchu, uzupełnianie deficytów poznawczych (bieżąca informacja o faktach), zapewnienie kontaktu z rodziną (telefon), unikanie leków delirowych (zwłaszcza pochodnych benzodiazepiny i leków antycholinergicznym)
Diagnostyka	CAM lub CAM-ICU, codzienne pytania o orientację co do czasu, miejsca i choroby (wieczorem). Nie ufać „wrażeniu normalności”
Leczenie	Utrzymywanie równowagi elektrolitowej W razie pobudzenia haloperidol (optymalnie p.o. ew. i.m.)

Powszechnym problemem psychopatologicznym są też zaburzenia funkcji poznawczych, którym media nadały poetycką nazwę „mgły mózgowej”. Ich etiologia nie jest jasna. W literaturze rozważa się znaczenie procesów zapalnych toczących się w naczyniach ośrodkowych, ogólnoustrojowych zaburzeń krążeniowo-oddechowych, neurotoksyczności wirusa (zwłaszcza toksyczności wobec perycytów), Wiadomo też, że hipoksja ośrodkowa stymuluje akumulację beta-amyloidu. Używane poza psychiatrią narzędzia diagnostyczne, np. MoCA, czy MMSE, wykrywają tylko masywne zaburzenia poznawcze, w przypadku skarg pacjentów na pogorszenie funkcji poznawczych znajdujące się poniżej progu diagnostycznego tych narzędzi należy skorzystać z konsultacji psychiatrycznej. Nie opracowano dotychczas specyficznych strategii leczenia po-COVID-owych zaburzeń uwagi i pamięci, więc uprawnione wydaje się stosowanie standardowych leków prokognitywnych w połączeniu z rehabilitacją ruchową i zapewnieniem prawidłowej perfuzji ośrodkowej.

Bezsenna noc, lęk i depresja

Najczęściej raportowanymi – i zwykle przenikającymi się – problemami są bezsenność, lęk i depresja. Zaburzenia te utrzymują się przez dłuższy czas po infekcji, powodując znaczące pogorszenie jakości życia i pogarszając efekty rehabilitacji. Podczas gdy zaburzenia snu są dość chętnie opisywane przez chorych, depresja i lęk bywają stosunkowo często dyssymulowane lub nie są uważane przez pacjentów (a czasem i przez lekarzy) za problem medyczny. Z tego powodu należy poddać pod rozagę rutynowe używanie prostych narzędzi samooceny tych zaburzeń. Powszechnie znane są: Inwentarz Samooceny Depresji Becka (BDI), Kwestionariusz Lęku Uogólnionego (GAD-7) czy Szpitalna Skala Depresji i Lęku (HADS). Uzyskanie wysokiego wyniku testu nie jest równoznaczne z postawieniem rozpoznania, ale stanowi istotną przesłankę diagnostyczną i podstawę rozmowy. Pomocą w rozpoznawaniu zaburzeń snu może być Ateńska Skala Bezsenności (AIS) lub Skala Senności Epworth (ESS), przy czym wywiad obejmujący pytania o czas oczekiwania na sen, trwałość i jakość snu zwykle wystarczają, by dostrzec problem. Trzeba pamiętać, że bezsenność jest często objawem depresji lub lęku.

Leczenie wymienionych zaburzeń trzeba rozpocząć jak najwcześniej. Można wyjść z założenia, że natężenie depresji, lęku lub bezsenności, które było możliwe do wykrycia na oddziale lub w poradni somatycznej jest na tyle wysokie, że bezwzględnie wymaga interwencji. W doborze leków należy kierować się przede wszystkim profilem bezpieczeństwa. Ponieważ precyzyjne odróżnienie zaburzeń depresyjnych od lękowych może być dla lekarza somatycznego trudne, najbezpieczniej użyć leków przeciwdepresyjnych o wyraźnym działaniu przeciwlękowym. W Tabeli 4 podano dawki dobowe początkowe i średnie najłatwiejszych do zastosowania leków. Brak efektów po kilku tygodniach leczenia jest wskazaniem do konsultacji psychiatrycznej.

Tabela 4.

Diagnostyka i postępowanie w lęku depresji i bezsenności

	DIAGNOSTYKA	LECZENIE
Depresje, zaburzenia lękowe	HADS, GAD-7, Beck	sertralina (25–100 mg) escitalopram (5–10 mg) Przy współistnieniu zaburzeń snu: trazodon (75–200 mg), mirtazapina (15–45 mg)
Bezsennać	AI5, ESS	trazodon (25–100 mg), mirtazapina (7,5–15 mg)

Odrębnym problemem jest występowanie zaburzeń stresowych pourazowych (PTSD), których częstość jest bardzo wysoka. W jednym z badań częstość występowania objawów zaburzeń postresowych (PTSS) sięgała 96,2%, ale badana była populacja osób hospitalizowanych w Chinach i trudno ocenić, czy specyfika lokalna nie wpłynęła na częstość zaburzeń, zwłaszcza że inne prace podają znacznie niższe liczby. Nie ma wątpliwości, że przebycie COVID-19 w czasie pandemii jest stresorem o znacznym natężeniu, a PTSD może stać się jednym z ważniejszych popandemicznych problemów zdrowotnych, jednak omówienie tego zagadnienia przekracza ramy tego opracowania.

Zaburzenia psychiczne w COVID-19 dotyczą dużej grupy chorych i trwają zwykle dłużej niż infekcja.

- Wymagają diagnostyki za pomocą dedykowanych narzędzi (zalecane używanie rutynowe).
- Leczenie powinno być jak najszybsze.
- Przy wypisie pacjent powinien uzyskać informację o potrzebie dalszego leczenia psychiatrycznego.

Piśmiennictwo

1. Cooke J.E., Eirich R., Racine N., Madigan S., *Prevalence of posttraumatic and general psychological stress during COVID-19: A rapid review and meta-analysis*, „Psychiatry Res.” 2020 Oct; 292, s. 113347, doi: 10.1016/j.psychres.2020.113347. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32763477; PMCID: PMC7392847.
2. Hawkins M., Sockalingam S., Bonato S. i wsp., *A rapid review of the pathoetiology, presentation, and management of delirium in adults with COVID-19*, „J Psychosom Res.” 2020. Dec 25; 141, s. 110350, doi: 10.1016/j.jpsychores.2020.110350. Epub ahead of print. PMID: 33401078; PMCID: PMC7762623.
3. Miners S., Kehoe P.G., Love S., *Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term*, „Alzheimers Res Ther.” 2020 Dec 30; 12(1), s. 170, doi: 10.1186/s13195-020-00744-w. PMID: 33380345; PMCID: PMC7772800.
4. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D. i wsp., *Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic*, „Lancet Psychiatry.” 2020 Jul;7(7), s. 611–627, doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0. Epub 2020 May 18. PMID: 32437679; PMCID: PMC7234781.
5. Salari N., Khazaie H., Hosseini-Far A. i wsp., *The prevalence of stress, anxiety and depression within front-line healthcare workers caring for COVID-19 patients: a systematic review and meta-regression*, „Hum Resour Health.” 2020 Dec 17; 18(1), s. 100, doi: 10.1186/s12960-020-00544-1. PMID: 33334335; PMCID: PMC7745176.

STUDIUM PRZYPADKÓW COVID-19

dr n. med. Barbara Sobala-Szczygieł

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych i Hepatologii,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Wprowadzenie

Powikłania COVID-19 stanowią poważny problem kliniczny w okresie pandemii, ale należy założyć, że również w odległym czasie po jej zakończeniu. Powodem tego jest duża liczba chorych z COVID-19 i częste zajęcie ważnych narządów takich jak mózg, serce, płuca, wątroba czy nerki w ostrej fazie choroby. Powikłań spodziewamy się głównie u pacjentów z cięższym przebiegiem klinicznym, jednak chorzy, którzy nie wymagali leczenia szpitalnego, szczególnie jeżeli obciążeni są chorobami towarzyszącymi, powinni również być obserwowani w kierunku następstw przebytej infekcji. SARS-CoV-2 powoduje chorobę wieloukładową (COVID-19), która może obejmować różne narządy i wiąże się z wysokim ryzykiem zarówno mikroangiopatii, jak i tworzenia zakrzepów w dużych naczyniach. Ten proces związany jest z wyrzutem cytokin prozapalnych, dysfunkcją płytek, wzrostem D-dimerów i fibrynogenu, jednak nie obserwuje się rozszianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.

Ponad 70% chorych zgłaszało dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Można to tłumaczyć wysoką ekspresją ACE2 w przewodzie pokarmowym, szczególnie w trzustce i to zarówno w części zewnątrzwydzielniczej, jak i w wewnątrzwydzielniczej, co może w istotny sposób wpływać na występowanie wczesnych i późnych powikłań.

Powikłania COVID-19 mogą wystąpić również w okresie rekonwalescencji. Dlatego konieczna wydaje się długoterminowa opieka medyczna nad rekonwalescentami po COVID-19.

Prezentujemy przypadki chorych, u których powikłania wystąpiły w ostrym okresie choroby, ale miały istotny wpływ na ich dalsze życie oraz pacjentów, u których powikłania wystąpiły w okresie rekonwalescencji.

Pacjent nr 1

Kobieta 81-letnia, obciążona internistycznie, leczona z powodu zapalenia płuc w przebiegu COVID-19. W badaniach zwracał uwagę wzrost aktywności kinazy fosfokreatynowej, dehydrogenazy mleczanowej oraz umiarkowany wzrost poziomu IL-6 oraz ferrytyny. W 3. tygodniu leczenia na skórze tułowia wystąpiły zmiany obrączkowate z lekko łuszczącą się powierzchnią.

W badaniu histopatologicznym wycinka opisano naciek składający się z limfocytów, histiocyotów oraz pojedynczych eozynofili, z gęstymi skupiskami wokół naczyń, układającymi się w obraz „rękawa płaszcza”. Opierając się na obrazie klinicznym oraz histopatologicznym rozpoznano rumień obrączkowaty odśrodkowy (EAC). Pacjentka stale przyjmuje kortykosteroidy systemowo. Odstawienie leczenia skutkuje nawrotem zmian skórnych.

Pacjent nr 2

Pacjent 53-letni z COVID-19 obciążony cukrzycą oraz otyłością został przyjęty do szpitala z powodu zapalenia płuc o ciężkim przebiegu. W trakcie leczenia obserwowano w okolicy śródbrzusza oraz dystalnych części kończyn zmiany o charakterze siności siatkowatej – *Livedo reticularis* (na zdjęciu). Zmiany wycofywały się stopniowo wraz z poprawą stanu klinicznego oraz wzrostem utlenowania krwi pacjenta. Nie określono patomechanizmu obserwowanych wykwitów.

Analizuje się kilka procesów mogących indukować zmiany, takie jak waskulopatię mikrozakrzepową, stan zapalny śródbłonna drobnych naczyń z aktywacją dopełniacza oraz rozszerzenie splotu żylnego spowodowane niedotlenieniem oraz dysfunkcją układu autonomicznego. W trakcie wizyty ambulatoryjnej 4 tygodnie po wypisaniu z oddziału zmiany skórne były niewidoczne.



Autor: Barbara Sobala-Szczygieł



Autor: Barbara Sobala-Szczygieł

Pacjent nr 3

Mężczyzna 84-letni z COVID-19 leczony w warunkach szpitalnych z powodu zapalenia płuc o ciężkim przebiegu. Pacjent jednocześnie chorował z powodu choroby wieńcowej oraz niewydolności mięśnia sercowego.

Pomimo intensywnego leczenia stan chorego nie poprawiał się. W badaniach laboratoryjnych występowała leukocytoza 11,8 tys/ul z przewagą neutrofilli (9,3 tys/ul), CRP 22 mg/l prokalcytonina 0,07 ng/ml. Pomimo nieznacznie przekroczonej wartości D-dimery 696 ng/ml, podejrzewając proces zakrzepowo-zatorowy wykonano badanie metodą tomografii komputerowej z podaniem kontrastu. Zobrazowano rozległe zmiany naciekowo-zapalne zajmujące większą część płata górnego i dolnego płuca lewego. Obszary przymglenia mięszu o morfologii nacieku pęcherzykowego. W aorcie uwidoczniiono liczne skrzepliny przyścienne o grubości do 10 mm. Chory nadal jest leczony glikokortykosteroidami, lekami przeciwzakrzepowymi.

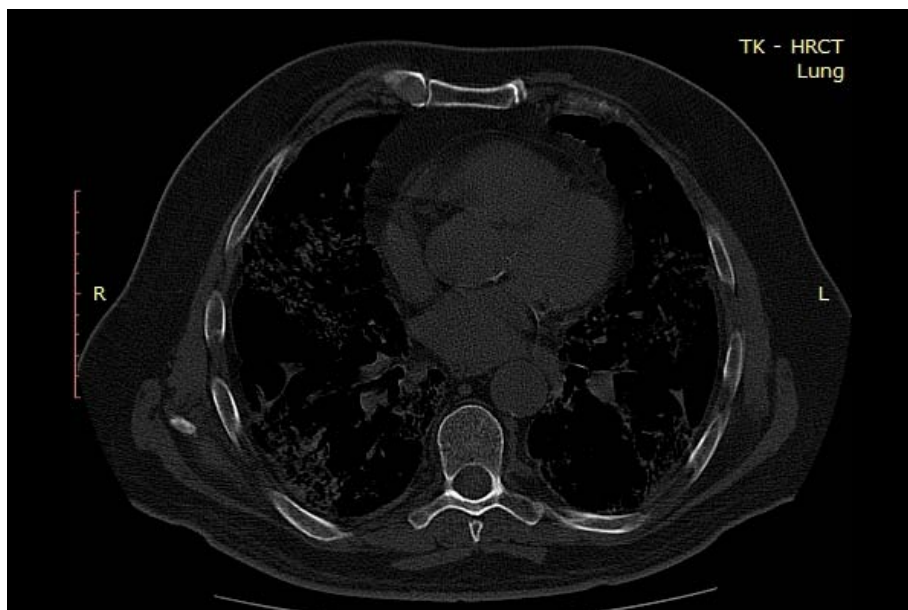
Pacjent nr 4

Pacjent 72-letni z COVID-19 przyjęty z powodu trwającego od kilku dni kaszlu, gorączki, osłabienia, dolegliwości rzekomogrypowych oraz duszności narastającej od 3 dni. Chory leczony dotychczas z powodu cukrzycy i nadciśnienia tętniczego. W leczeniu zastosowano między innymi remdesivir, glikokortykosteroidy oraz poddano chorego napromienieniu obszaru płuc dawką frakcyjną 1 Gy w celu ograniczenia procesu zapalnego i zapobieżenia rozwinięciu zespołu ARDS. W badaniach laboratoryjnych szczególną uwagę zwracały wysokie wartości ferrytyny – 2300 ng/ml, IL-6 36,2 pg/ml, LDH 1800 U/l, CRP 60 mg/l.

Przeprowadzono badanie klatki piersiowej metodą tomografii komputerowej po zakończonym leczeniu szpitalnym techniką wysokiej rozdzielczości (HRCT), obrazując rozległe, zlewające się zagęszczenia miąższowe z zachowanym bronchogramem powietrznym, w sąsiadującej tkance płucnej pasmowate zwłóknienia i obszary zmniejszonej przejrzystości typu „matowej szyby” ze wzmożonym rysunkiem zrębu. Największe nasilenie zmian występowało w partiach nadprzeponowych płatów dolnych, w jęczyczku i w płacie środkowym.



Autor: Barbara Sobala-Szczygieł



Autor: Barbara Sobala-Szczygieł

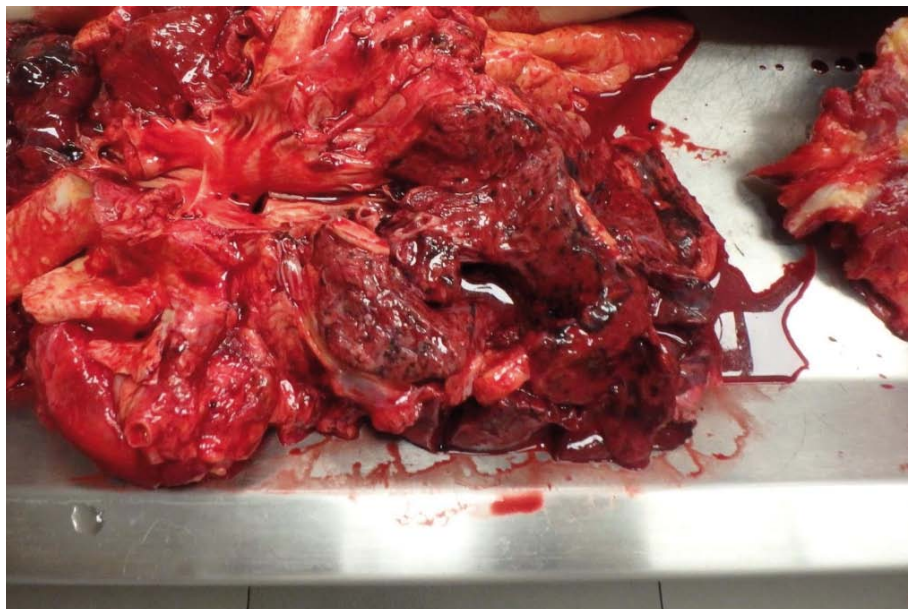
Pacjent nr 5

Chory 74-letni hospitalizowany z powodu zapalenia płuc w przebiegu COVID-19. W zebranych wywiadzie podawał od kilku dni utrzymującą się gorączkę oraz suchy, męczący kaszel. Pacjent nie zgłaszał duszności, natomiast saturacja oceniona przy przyjęciu do oddziału wynosiła 80%. W leczeniu zastosowano remdesivir, glikokortykosteroidy, antybiotyki, stosowano profilaktykę przeciwzakrzepową. Pomimo intensywnego leczenia w badaniach biochemicznych obserwowano wysokie wartości wykładników stanu zapalnego: ferrytyna 1445 ng/ml, Interleukina 6105 pg/ml, CRP 160 mg/l oraz D-dimery 2696 ng/ml. Nie obserwowano dolegliwości bólowych brzucha lub dyspepsji. Aktywność enzymów trzustkowych pozostawała w zakresach prawidłowych. Pacjent zmarł w przebiegu ostrej niewydolności oddechowo-kръżeniowej.

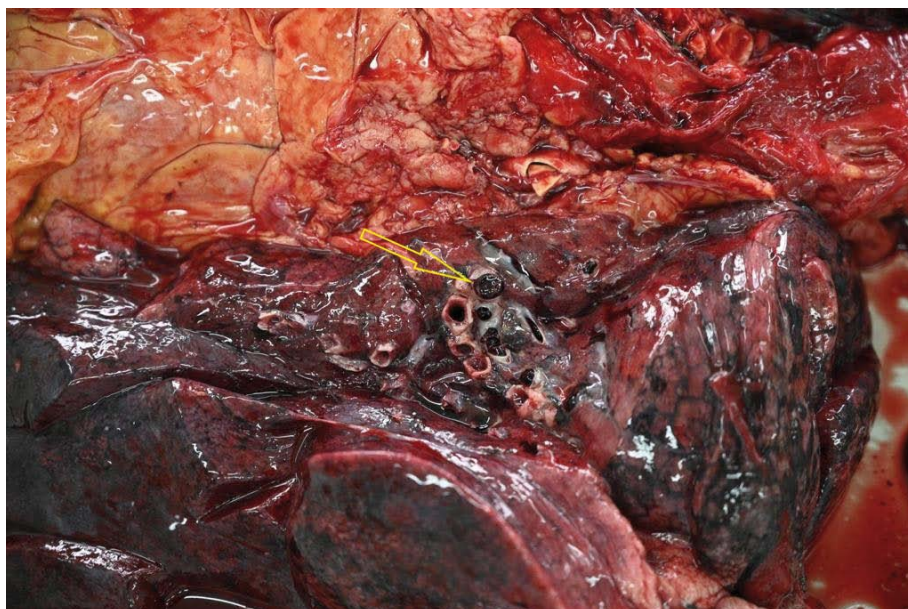
W badaniu pośmiertnym opisano cechy śródmiąższowego zapalenia płuc, w części tętnic płucnych drobny materiał zatorowy. Poszerzenie aorty wstępującej. Materiał zatorowy w tętnicach trzustkowych (na zdjęciu).

Pacjent nr 6

Pacjent 47-letni hospitalizowany z powodu zapalenia płuc w przebiegu COVID-19, leczony z powodu nadciśnienia tętniczego oraz cukrzycy. W wywiadzie podawał występujące od 3 dni dolegliwości grypowe oraz gorączkę, a od poprzedniego dnia suchy, męczący kaszel i narastającą duszność. W wykonanych badaniach laboratoryjnych leukocytoza 11,9 tys./ml z limfopenią, CRP 115 mg/l, D-dimery 974 mg/ml. W drugiej godzinie pobytu w oddziale gwałtowny spadek saturacji krwi i nagły zgon chorego. W badaniu pośmiertnym masywne zmiany zakrzepowo-zatorowe w obrębie dużych naczyń płucnych (żółta strzałka).



Autor: Robert Nowakowski



Autor: Robert Nowakowski

Pacjent nr 7

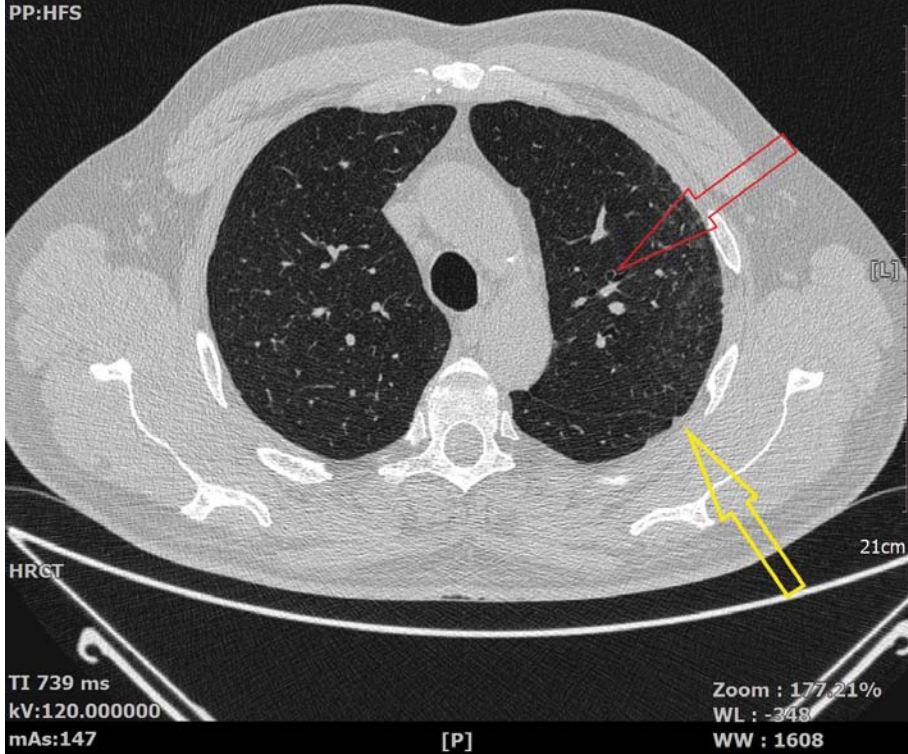
Mężczyzna 56-letni z COVID-19 leczony szpitalnie z powodu zapalenia płuc o średnio ciężkim przebiegu. W trakcie leczenia nie obserwowano spadku saturacji poniżej 90%. W badaniach laboratoryjnych zanotowano mierne podniesione wartości parametrów zapalnych, wzrost poziomu interleukiny-6 do 62 pg/ml, leukopenię z neutropenią oraz nieznacznie przekroczone poziomy D-dimerów do 581 ng/ml. W czwartym tygodniu po wypisaniu ze szpitala, podczas jazdy rekreacyjnej rowerem, wystąpiło nagłe zatrzymanie krążenia w przebiegu zawału mięśnia sercowego NSTEMI. Zastosowane leczenie kardiologiczne PCI LAD/D1 + 2 × DES + integrilin pozwoliło na stabilizację stanu klinicznego pacjenta, jednak nastąpiło upośledzenie funkcji skurczowej lewej komory (EF 46%) oraz naczyniopochodne uszkodzenie mózgu, ośrodkowe uszkodzenie n. VII prawego, afazja ruchowa, zespół piramidowy prawostronny. W kontrolnym badaniu TK HRCT klatki piersiowej uwidoczono zmiany włókniste głównie w grzbietowych obszarach płuc (żółta strzałka) oraz poszerzenie oskrzeli – objaw sygnetu (czerwona strzałka).

A^234421
06.10.2020
11:37:21

Ingenuity CT
Acc:132580167
Srs:201
Img:169

SL : 1.00 | sp-0.50
SP : 297.53

PP:HFS



Autor: Barbara Sobala-Szczygieł

Piśmiennictwo

1. Huang C., Wang Y., Li X. i wsp., *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*, „Lancet” 2020; 395, s. 497–506.
2. Xu H., Zhong L., Deng J. i wsp., *High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa*, „Int J Oral Sci” 2020; 12, s. 1–5.
3. Li G., Fan Y. i wsp., Li Z., Zhou P. *Coronavirus infections and immune responses*, „J Med Virol” 2020;92, s. 424–432.
4. Zhang H., Penninger J.M., Li Y. i wsp., *Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target*, „Intensive Care Med” 2020; 46, s. 586–590.