

Wojciech J. Piotrowski¹, Adam Barczyk^{2*}, Andrzej Chciałowski^{3*}, Joanna Chorostowska-Wynimko^{4*}, Małgorzata Czajkowska-Malinowska^{5*}, Aleksander Kania^{6*}, Maciej Kupczyk^{7*}, Krzysztof Śladek^{6*}, Marek Kulus^{8}, Paweł Śliwiński^{9**}**

¹Klinika Pneumonologii, I Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

²Katedra i Klinika Pneumonologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

³Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

⁴Zakład Genetyki i Immunologii Klinicznej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

⁵Kujawsko-Pomorskie Centrum Pulmonologii, Bydgoszcz

⁶Klinika Pulmonologii, II Katedra Chorób Wewnętrznych im. prof. A. Szczeklika, Oddział Kliniczny Pulmonologii i Alergologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, Wydział Lekarski, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

⁷Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

⁸Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁹II Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

*W kolejności alfabetycznej

**Równy udział autorów

Stanowisko Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczące leczenia powikłań płucnych u chorych po przebytych zakażeniu SARS-CoV-2

Spis treści

Streszczenie	2
Zbiorcze zestawienie rekomendacji (tabela 1)	2
WPROWADZENIE	4
DEFINICJE	5
METODOLOGIA	5
LECZENIE PÓŹNYCH POWIKŁAŃ PŁUCNYCH PO PRZEBYTYM COVID-19.....	5
Ogólna charakterystyka powikłań płucnych po przebytych COVID-19	5
Niewydolność oddechowa.....	6
Antybiotykoterapia	6
Glikokortykosteroidy	7
Profilaktyka przeciwzakrzepowa i leczenie powikłań zakrzepowo-zatorowych.....	8
Leczenie niewydolności oddychania po zachorowaniu na COVID-19.....	11
Rehabilitacja oddechowa i ogólnie usprawniająca	12
Przeszczepienie płuca	17
Inne sposoby leczenia. Leki antyfibrotyczne	18
Monitorowanie chorych po przebytych COVID-19 w warunkach opieki ambulatoryjnej specjalistycznej lub podstawowej.....	18
Postępowanie z ozdowieńcami po COVID-19 cierpiącymi na przewlekłe choroby układu oddechowego	20

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Wojciech J. Piotrowski, Klinika Pneumonologii, II Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90–153 Łódź; e-mail: wojciech.piotrowski@umed.lodz.pl

Otrzymano: 25.05.2021

Copyright © 2021 PTChO

ISSN 2719–2881, e-ISSN 2719–9002

Astma i inne choroby alergiczne (zaostrzenia, leczenie, odczulanie) oraz POChP	20
Mukowiscydoza.....	22
Rak płuca i inne choroby nowotworowe (diagnostyka, leczenie).....	22
Śródmiąższowe choroby płuc (diagnostyka, leczenie immunosupresyjne, leczenie antyfibrotyczne)	23
Odrębności w populacji dzieci.....	24
SZCZEPIONIA OCHRONNE U CHORYCH PO PRZEBYTYM ZAPALENIU PŁUC COVID-19.....	24
Piśmiennictwo.....	25

Streszczenie

Celem opracowania jest dostarczenie lekarzom przejmującym opiekę nad chorymi po przebytych zapaleniu płuc COVID-19 wskazówek, dotyczących właściwej diagnostyki i leczenia powikłań płucnych powstałych w następstwie zespołu ciężkiej ostrej niewydolności oddychania po zakażeniu koronawirusem 2 (SARS-CoV-2). Eksperti przedstawiają 32 zalecenia dotyczące leczenia powikłań płucnych (w tym antybiotykoterapii, terapii glikokortykosteroidami, profilaktyki i leczenia przeciwzakrzepowego), rehabilitacji oddechowej, procedur przeszczepienia płuca oraz monitorowania chorych podczas opieki ambulatoryjnej. W pracy omówiono również sposoby postępowania u osób ze współistniejącymi chorobami układu oddechowego (astmą, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, rakiem płuca, chorobami śródmiąższowymi płuc), z uwzględnieniem terapii stosowanych w przebiegu tych chorób — leczenia glikokortykosteroidami i lekami antyfibrotycznymi. Przedstawione wytyczne uwzględniają najnowsze doniesienia i mają na celu zapewnienie optymalnych standardów opieki nad chorymi z powikłaniami płucnymi w następstwie COVID-19.

Słowa kluczowe: pandemia SARS-CoV-2, COVID-19, powikłania płucne, konsensus

Pneumologia Polska 2021; 1–2: 1–29

Tabela 1. Zbiornicze zestawienie rekomendacji

Zagadnienie	Nr	Treść rekomendacji
Antybiotykoterapia	1	Antybiotyki NIE powinny być rutynowo stosowane w leczeniu przewlekających się zmian śródmiąższowych płuc następujących po COVID-19, jeśli nie stwierdzono pewnych klinicznych, radiologicznych i laboratoryjnych cech zakażenia bakteryjnego
Glikokortykosteroidy	2	Nie wydano rekomendacji opowiadających się za lub przeciw rutynowemu stosowaniu GKS systemowych u chorych z utrzymującymi się objawami oddechowymi i z przewlekającymi się zmianami śródmiąższowymi w płucach po przebytych COVID-19.
Leczenie i profilaktyka przeciwzakrzepowa	3	Nie wydano rekomendacji za ani przeciw wykonywaniu badania stężenia D-dimerów w surowicy w celu oceny ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z utrzymującymi się objawami oddechowymi po przebytych COVID-19 o łagodnym przebiegu, którzy z tego powodu byli leczeni ambulatoryjnie
	4	Nie wydano rekomendacji za lub przeciw wykonywaniu badania stężenia D-dimerów w surowicy w celu oceny ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z utrzymującymi się objawami oddechowymi po przebytych COVID-19 o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu wymagających leczenia w warunkach szpitalnych.
	5	U osób z rozpoznaną chorobą zakrzepowo-zatorową w przebiegu COVID-19 zaleca się kontynuować leczenie przeciwzakrzepowe zgodnie z ogólnie przyjętymi standardami
	6	Nie zaleca się wdrażania leczenia przeciwzakrzepowego ani przeciwplytkowego w celu zapobiegania ŻChZZ lub zakrzepicy tętnic u chorych po przebytej infekcji COVID-19 niewymagających z jej powodu hospitalizacji, ale z utrzymującymi się zaburzeniami oddechowymi, u których nie występują inne wskazania do terapii przeciwzakrzepowej lub przeciwplytkowej
	7	Nie wydano rekomendacji za ani przeciw wdrażaniu leczenia przeciwzakrzepowego i przeciwplytkowego w celu zapobiegania ŻChZZ lub zakrzepicy tętnic u hospitalizowanych pacjentów po przebytej infekcji COVID-19 z utrzymującymi się objawami oddechowymi, bez innych wskazań do terapii przeciwzakrzepowej lub przeciwplytkowej
	8	Nie wydano rekomendacji opowiadającej się za lub przeciw rutynowemu stosowaniu profilaktyki ŻChZZ u wszystkich chorych wypisywanych ze szpitala po przebytej infekcji COVID-19
Niewydolność oddychania	9	Pacjentów z hipoksemiczną niewydolnością oddychania po przebytych zapaleniu płuc w przebiegu COVID-19 z PaO ₂ < 55 mm Hg, należy warunkowo zakwalifikować do DLT

Tabela 1 (kont.). Zbiornicze zestawienie rekomendacji

Zagadnienie	Nr	Treść rekomendacji
Rehabilitacja	10	Pacjentów po hospitalizacji z powodu COVID-19 z powikłaniami ze strony układu oddechowego należy zachęcać do wykonywania ćwiczeń fizycznych o niewielkiej lub umiarkowanej intensywności w warunkach domowych (zamiast ćwiczeń fizycznych o dużej intensywności) w ciągu pierwszych 6–8 tygodni po wypisaniu ze szpitala
	11	Optymalnie pacjenci z powikłaniami ze strony układu oddechowego po przebytych COVID-19 powinni być poddani formalnej ocenie funkcjonowania fizycznego i emocjonalnego, opartej o kryteria obiektywne. Ocenę tę należy przeprowadzić w ciągu pierwszych 6–8 tygodni po wypisaniu chorego ze szpitala w celu ustalenia wskazań do rehabilitacji pneumonologicznej w warunkach stacjonarnych, ambulatoryjnych lub domowych
	12	Wszystkim osobom dotkniętym przewlekłymi chorobami płuc po przebytych COVID-19 należy zapewnić kompleksową rehabilitację w warunkach stacjonarnych, ambulatoryjnych lub domowych. Jest ona szczególnie konieczna u chorych, u których wystąpiła ostra niewydolność oddychania lub zaostrzenie przewlekłej niewydolności, wymagające zastosowania WTD lub NWM albo leczenia na OIOM
	13	Nadzorowaną RP z ćwiczeniami fizycznymi o umiarkowanej i wysokiej intensywności można rozważyć po 4 tygodniach leczenia przeciwzakrzepowego z powodu współistnienia ŻChZZ lub zatorowości płucnej
Transplantacja płuc	14	Chorzy po przebytych zapaleniu płuc COVID-19 z ciężką przewlekłą niewydolnością oddychania niepoddającą się leczeniu i niewykazującą tendencji do poprawy powinni być kierowani do ośrodków transplantacyjnych w celu kwalifikacji do przeszczepienia płuc
Opieka ambulatoryjna	15	Jeśli pacjent nie wymaga pilnej konsultacji z powodu objawów ze strony układu oddechowego, planową ocenę stanu klinicznego w warunkach ambulatoryjnych i kontrolę radiologiczną należy przeprowadzić około 12 tygodnia po wypisaniu chorego ze szpitala lub ustąpieniu objawów ostrego zakażenia u osób leczonych w warunkach domowych
	16	Chorzy na COVID-19 o ciężkim lub bardzo ciężkim przebiegu, u których w trakcie hospitalizacji stosowano co najmniej tlenoterapię, wymagają kontroli około 4–6 tygodnia po opuszczeniu szpitala, o ile nie pojawią się pilne wskazania do wcześniejszej konsultacji
	17	Monitorowanie rekonwalescencji ozdowieńców uprzednio leczonych z powodu COVID-19 w warunkach ambulatoryjnych oraz szpitalnych, ale niewymagających tlenoterapii w trakcie ostrego zakażenia SARS-CoV-2, powinno być prowadzone przez lekarza POZ i obejmować co najmniej badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz planową kontrolę radiologiczną z oceną badania przeglądowego klatki piersiowej w porównaniu z wynikami wcześniejszych badań, w miarę ich dostępności
	18	Monitorowanie rekonwalescencji ozdowieńców wymagających tlenoterapii podczas aktywnego leczenia COVID-19, zwłaszcza w warunkach intensywnej terapii, powinno być prowadzone przez pneumonologa i obejmować co najmniej badanie podmiotowe i przedmiotowe układu oddechowego, radiologiczne badanie przeglądowe klatki piersiowej lub tomografię komputerową klatki piersiowej, badania czynności płuc, w tym DL_{CO} , a także badania laboratoryjne według indywidualnych wskazań, zwłaszcza w odniesieniu do ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i włóknienia płuc
	19	U chorego z utrzymującą się dusznością i/lub kaszlem (nowy objaw związany z przebytych COVID-19) i/lub nieprawidłowym obrazem radiologicznym wskazane jest wykonanie badań czynnościowych układu oddechowego i SpO_2 . Optymalnie należy również ocenić DL_{CO} , stężenie D-dimerów oraz wydolność wysiłkową (6MWT)
	20	Pacjenci z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi podczas hospitalizacji z powodu COVID-19 lub w okresie poszpitalnym wymagają standardowej diagnostyki i leczenia zgodnie z obowiązującymi zaleceniami
Choroby współistniejące — astma	21	U pacjentów z astmą oskrzelową, niezależnie od faktu przechorowania COVID-19, należy utrzymać dotychczasowe leczenie zgodnie ze standardami postępowania, w tym wGKS
	22	W okresie pandemii COVID-19 u pacjentów z astmą oskrzelową w okresie zaostrzenia choroby, niezależnie od etiologii, należy zintensyfikować leczenie zgodnie ze standardami, w tym, w razie wskazań klinicznych, włączyć GKS systemowe
	23	Nie zaleca się stosowania wGKS u osób niechorujących dotychczas na astmę oskrzelową, u których po przebytych COVID-19 ujawniły się cechy nadreaktywności oskrzeli, takie jak duszność, kaszel, pogorszenie tolerancji wysiłku, uczucie ucisku w klatce piersiowej. Wystąpienie tych objawów jest przede wszystkim wskazaniem do pogłębienia diagnostyki pulmonologicznej (spirometria, gazometria, DL_{CO} , D-dimery)
Choroby współistniejące — POChP	24	W trakcie pandemii COVID-19 u chorych na POChP należy utrzymać dotychczasowe leczenie zgodnie ze standardami postępowania, w tym stosowanie wGKS

Tabela 1. (kont.). Zbiornicze zestawienie rekomendacji

Zagadnienie	Nr	Treść rekomendacji
Choroby współistniejące — rak płuca	25	W okresie pandemii COVID-19 u chorych na POChP o zaostrzonym przebiegu, niezależnie od etiologii, należy zintensyfikować leczenie zgodnie ze standardami, jeśli pojawią się wskazania kliniczne — włączyć GKS systemowe
	26	Chorzy na raka płuca, którzy przebyli COVID-19, powinni kontynuować leczenie przeciwnowotworowe (systemowe, radioterapię lub leczenie skojarzone)
Choroby współistniejące — IPF	27	Chorzy na raka płuca, którzy przebyli COVID-19 i kontynuują leczenie systemowe, radioterapię lub leczenie skojarzone, wymagają szczególnej czujności klinicznej i wnikliwej kontroli radiologicznej układu oddechowego. Dopuszcza się wydłużenie odstępów czasowych pomiędzy planowymi badaniami obrazowymi
	28	Podczas pandemii chorzy na IPF powinni być kwalifikowani do leczenia preparatami antyfibrotycznymi
Szczepienia ochronne	29	U chorych na IPF, u których doszło do zakażenia wirusem SARS-CoV-2, a także u chorych z powikłaniami płucnymi po przebyciu COVID-19, należy kontynuować leczenie preparatami antyfibrotycznymi
	30	Leczenie immunosupresyjne choroby śródmiąższowej płuc zwiększa ryzyko zachorowania i ciężkiego przebiegu COVID-19, jak również ryzyko powikłań infekcyjnych w okresie rekonwalescencji. Z tego powodu decyzja o podjęciu leczenia <i>de novo</i> lub jego kontynuacji powinna uwzględniać bilans potencjalnych korzyści i zagrożeń z nim związanych
	31	Osoby po przechorowaniu COVID-19 powinny być szczepione preparatem przeciw COVID-19 zgodnie z obowiązującym schematem szczepień, jeśli nie ma przeciwwskazań
	32	U osób, które przebyły COVID-19, szczepienia inne niż przeciw COVID-19 powinny być wykonywane zgodnie z zaleceniami, podobnie jak u pozostałych osób

6MWT (6-minute walk test) — 6-minutowy test chodu; COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) — choroba wywołana zakażeniem SARS-CoV-2; DLT — domowe leczenie tlenem; DL_{CO} (*lung diffusing capacity for carbon monoxide*) — zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla; GKS — glikokortykosteroidy; IPF (*idiopathic pulmonary fibrosis*) — *idiopatyczne włóknienie płuc*; NWM — nieinwazyjna wentylacja mechaniczna; OIOM — oddział intensywnej opieki medycznej; POChP — przewlekła obturacyjna choroba płuc; RP — rehabilitacja pneumonologiczna; SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) — zespół ciężkiej ostrej niewydolności oddychania wywołany zakażeniem koronawirusem 2; wGKS — wziewne glikokortykosteroidy; WTD — wysokoprzeplywowa tlenoterapia donosowa; ZP — zatorowość płucna; ŻChZZ — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

WPROWADZENIE

Pandemia wywołana koronawirusem zespołu ciężkiej ostrej niewydolności oddychania 2 (SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) postawiła środowisko medyczne w obliczu nowych, dotychczas nieznanych problemów. W szczególnej sytuacji znaleźli się specjaliści zajmujący się chorobami układu oddechowego. Wprawdzie tylko około 10–20% chorych na zapalenie płuc wywołane zakażeniem SARS-CoV-2 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*) wymaga leczenia w szpitalu, a około 5% na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM), ale ciężki przebieg zapalenia płuc i późniejsze powikłania płucne obserwuje się również u chorych leczonych ambulatoryjnie. Powolne ustępowanie zmian zapalnych i utrzymywanie się niewydolności oddechowej u wielu chorych stwarza konieczność przedłużenia hospitalizacji. Istotnie i nieoczekiwanie obciąża to oddziały pulmonologiczne w całym kraju, a ich zasoby i tak zostały znacznie uszczuplone w związku z koniecznością doraźnego przekształcenia w oddziały „kowi-

dowe”. U wielu chorych zmiany obserwowane w płucach wydają się mieć charakter przetrwały, z utrzymującymi się przez kilka miesięcy po ustąpieniu ostrych objawów zaburzeniami czynnościowymi, przewlekłą niewydolnością oddechową, znacznym upośledzeniem jakości życia oraz zmianami radiologicznymi wskazującymi na rozwój śródmiąższowego włóknienia płuc.

Aktualna sytuacja może zmienić oblicze pneumologii na okres wykraczający poza przewidywane ramy czasowe pandemii SARS-CoV-2. Poważnym problemem jest brak możliwości skutecznego leczenia późnych powikłań płucnych COVID-19 oraz brak jednoznacznych standardów postępowania. Duża różnorodność obrazu klinicznego i radiologicznego obserwowana po przebyciu zapalenia płuc COVID-19 (post-COVID-19) sugeruje ponadto, że chorzy ci wymagają zróżnicowanej terapii, dostosowanej do indywidualnej sytuacji klinicznej. Dodatkowe trudności mogą wynikać ze współistnienia chorób układu oddechowego, innych chorób przewlekłych, a także innych schorzeń oddechowych (zatorowość płucna) i pozapłucnych powikłań COVID-19

(miopatia, powikłania kardiologiczne, neurologiczne, zespół przewlekłego zmęczenia, depresja, i tym podobne).

Pandemia obnażyła obszary w systemie organizacji ochrony zdrowia wymagające natychmiastowej poprawy i dostosowania do nowych warunków. Mimo niespotykanej dotychczas mobilizacji świata nauki, widoczne są olbrzymie niedostatki w dostarczaniu dowodów naukowych, które pozwoliłyby na sformułowanie jednoznacznych zaleceń postępowania opartych na dowodach (EBM, *evidence-based medicine*). Dlatego eksperci Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) oraz Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) opracowali wspólne stanowisko dotyczące postępowania z chorymi post-COVID-19. Celem tego przedsięwzięcia jest przedstawienie spójnych, racjonalnych i opartych na dostępnych dowodach wskazówek praktycznych, ułatwiających podejmowanie decyzji diagnostycznych i terapeutycznych przez lekarzy przejmujących opiekę nad chorymi po przebytych zapaleniu płuc COVID-19.

DEFINICJE

W celu precyzyjnego określenia sytuacji klinicznych i kryteriów czasowych przyjęto, za brytyjską agencją *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), następujące definicje [1]:

- ostry COVID-19 — objawy infekcji trwające do 4 tygodni;
- przetrwały objawowy COVID-19 — objawy utrzymujące się 4–12 tygodni;
- zespół post-COVID-19 — objawy, które rozwinęły się w trakcie lub po infekcji, spójne z objawami COVID-19, trwające dłużej niż 12 tygodni, dla których nie ma innego wyjaśnienia.

METODOLOGIA

Dokument przygotowano na podstawie przeglądu piśmiennictwa dostępnego w bazach danych Medline, PubMed i Cochrane. W wybranych doniesieniach omówiono doświadczenie zgromadzone od 1 listopada 2019 do 28 lutego 2021 roku. Autorzy poszczególnych rozdziałów zaproponowali listę zagadnień problemowych. Ponieważ większość opracowywanych zagadnień nie jest poparta dowodami naukowymi lub jakość zgromadzonych dowodów jest bardzo niska, zaniechano oceny jakości dowodów dla każdego zagadnienia z osobna. Za podstawę metodologii przyjęto zatem metodę delfijską, stosowaną w celu

wypracowania konsensusu opartego na opinii niezależnych ekspertów.

Ekspertów desygnowali prezesi PTChP i PTA. Kryteriami doboru były: wysoka pozycja zawodowa i naukowa w środowisku, a także zaangażowanie w diagnostykę i leczenie chorych z późnymi powikłaniami oddechowymi po zakażeniu SARS-CoV-2. Wszyscy zaproszeni uczestnicy wyrazili zgodę na udział w projekcie. Odpowiedź na zadane pytania problemowe przygotowano w formie zdań twierdzących i przesłano do wszystkich członków grupy roboczej. Na tym etapie przeprowadzono wstępne głosowanie za pośrednictwem poczty elektronicznej. Druga runda głosowania odbyła się po dyskusji i naniesieniu uzgodnionych poprawek. Te odpowiedzi uznano za ostateczne. Członków panelu poproszono o wyrażenie własnej opinii na temat każdego zagadnienia w 11-stopniowej skali Likerta (od -5 — zdecydowanie się nie zgadzam; do +5 — zdecydowanie się zgadzam). Konsensus przyjmowano *a priori*, gdy średnia odpowiedzi była mniejsza/równa niż -2,5 punktu lub większa/równa 2,5 punktu. Wartości w przedziale od -2,5 do 2,5 oznaczały, że w rozwiązaniu danego zagadnienia nie przyjęto wspólnego stanowiska. Zagadnień tych nie rozważano dalej, uznano bowiem, że nieosiągnięcie konsensusu jest następstwem niedostatecznej liczby i jakości dowodów naukowych. Ustalono, iż dokument zostanie poddany rewizji i niezbędnej aktualizacji, gdy tylko będą dostępne wyniki badań znacząco wpływające na dotychczasowe stanowisko. Ocena zasadności zmiany stanowiska będzie przeprowadzana nie rzadziej niż co 3 miesiące. Po zakończeniu pandemii członkowie grupy zdecydują o ostatecznym kształcie dokumentu oraz potrzebie jego aktualizacji.

LECZENIE PÓŹNYCH POWIKŁAŃ PŁUCNYCH PO PRZEBYTYM COVID-19

Ogólna charakterystyka powikłań płucnych po przebytych COVID-19

U wielu chorych jeszcze po kilku miesiącach od ustąpienia ostrego objawów zapalenia płuc COVID-19 utrzymują się: duszność, kaszel, upośledzona tolerancja wysiłku, utajona lub jawna niewydolność oddechowa. Wyniki badań pośmiertnych oraz wycinków płuc pobranych drogą biopsji od chorych na zapalenie płuc ujawniają, obok cech ostrego zapalenia śródmiąższowego, cechy rozległego uszkodzenia pęcherzyków płucnych, ogniska organizującego zapalenie płuc (OP, *organizing pneumonia*) oraz ostrego włóknikowego i organizującego zapalenia płuc.

Przebieg kliniczny zapalenia płuc COVID-19 może być łagodny, skąpoobjawowy, ze zmianami ulegającymi względnie szybkiej rezolucji, lub ciężki, z zapaleniem płuc spełniającym kryteria diagnostyczne zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*). Chorzy z ARDS wymagają intubacji i wentylacji mechanicznej, a odsetek zgonów jest wśród nich duży. U wielu chorych rozwija się ciężkie zapalenie płuc z objawami niewydolności oddychania, stwarzającymi konieczność długotrwałego stosowania tlenoterapii lub innych metod wspomagania wentylacji. Obserwacje chorych po przebyciu zapalenia płuc COVID-19 wskazują na możliwość znacznego przewleknięcia się procesu chorobowego, a nawet rozwoju włóknienia płuc. Ryzyko późnych powikłań jest większe u chorych, którzy przebyli ARDS lub u których przebieg ostrego zapalenia był na tyle ciężki, że — mimo niespełniania kryteriów ARDS — wymagali stosowania nieinwazyjnych metod wspomagania oddychania.

Innym poważnym powikłaniem COVID-19 jest wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, pogarszające przebieg ciężkiego zapalenia płuc lub prowadzące do zatorowości płucnej. Powikłania zakrzepowo-zatorowe mogą stwarzać poważny problem kliniczny przez kilka tygodni, a nawet miesiące po przechorowaniu zapalenia płuc o etiologii SARS-CoV-2. U wielu chorych dochodzi również do zaostrzenia przebiegu przewlekłych chorób współistniejących, w tym chorób układu oddechowego.

Niewydolność oddechowa

Nie wiadomo, jaka część chorych, którzy przebyli COVID-19, pozostanie trwale niewydolna oddechowo. Wiadomo natomiast, że przebyte COVID-19 może wiązać się z nieustępowaniem niewydolności oddychania, wymagającej leczenia po zakończeniu pobytu w szpitalu. Pogorszenie wydolności oddychania może także nastąpić już po wypisaniu chorego ze szpitala [2].

Patomechanizmy leżące u podstaw niewydolności oddychania w późnym okresie choroby lub w trakcie występowania jej powikłań są odmienne od obserwowanych w ostrej fazie choroby. Może to mieć związek nie tylko ze zmianami powstającymi w przebiegu wirusowego zapalenia płuc, ale również z rozwojem nowych zmian w śródmiąższu płuc i drobnych drogach oddechowych [3], patologii w naczyniach płucnych [4] oraz mięśniach oddechowych [5].

Zrozumienie patomechanizmów i prawidłowe ustalenie przyczyny niewydolności oddychania pozwala na zastosowanie właściwego postępowania terapeutycznego. W diagnostyce różnicowej niewydolności oddychania należy uwzględnić:

- chorobę śródmiąższową płuc;
- zatorowość płucną;
- choroby naczyń płucnych;
- nadciśnienie płucne;
- osłabienie siły przepony i mięśni oddechowych.

Wymaga to zastosowania odpowiednich narzędzi diagnostycznych z wykorzystaniem między innymi badań obrazowych, badań czynnościowych układu oddechowego, oceny oksygenacji krwi i echokardiografii [6].

Sposób leczenia niewydolności oddychania powinien uwzględniać wymienione wyżej mechanizmy. Zasadniczym sposobem suplementacji tlenu jest tlenoterapia bierna. Występowanie hipowentylacji uzasadnia stosowanie wentylacji nieinwazyjnej. Leczenie niewydolności oddychania musi być odpowiednio monitorowane i modyfikowane, gdy jest to konieczne.

Antybiotykoterapia

Infekcje wirusowe dróg oddechowych są istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia wtórnych zakażeń bakteryjnych. Mogą one powodować zaostrzenie przebiegu choroby, nasilenie jego ciężkości oraz zwiększenie śmiertelności. Wśród chorych na grypę o ciężkim przebiegu wtórne zakażenia bakteryjne występowały u 20–30% [7, 8]. Wymagało to szybkiego ustalenia rozpoznania i podjęcia właściwego leczenia przeciwbakteryjnego [7, 9].

Na razie nie poznano dostatecznie rozpowszechnienia, zapadalności ani charakterystyki zakażeń bakteryjnych u osób zakażonych SARS-CoV-2, co stanowi istotną lukę w wiedzy. Antybiotyki są nieskuteczne w leczeniu zapalenia płuc COVID-19, jednak z różnych powodów są stosowane. Prawdopodobnie najczęściej wynika to z trudności w wykluczeniu współistniejącego z chorobą zakażenia bakteryjnego lub możliwości wtórnego zakażenia bakteryjnego w jej trakcie. Chen i wsp. [10] wykazali, że 15% chorych na COVID-19 otrzymywało leczenie przeciwbakteryjne, a 71% antybiotyki, przy czym u 25% z nich zastosowano pojedynczy antybiotyk, a u 45% terapię skojarzoną. Stosowano antybiotyki z grupy cefalosporyn, chinolonów, karbapenemów, tygocyklinę i linezolid. Z kolei Wang i wsp. [11]

podali, że chorzy na zapalenie płuc COVID-19 otrzymywali moksyflokscynę (64%), ceftriaxon (25%) i azytromycynę (18%).

Grupa Robocza ds. Polityki Antybiotykowej podjęła próbę przedstawienia opartych na dowodach zaleceń, dotyczących empirycznego leczenia przeciwbakteryjnego dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) hospitalizowanych z powodu infekcji dróg oddechowych i podejrzeniem lub potwierdzonym rozpoznaniem COVID-19 [12]. Zasadniczo wytyczne te sugerują między innymi restrykcyjne stosowanie leków przeciwbakteryjnych u chorych, u których rozpoznano COVID-19 lub prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest wysokie. Decyzję należy podejmować na podstawie wyników badań mikrobiologicznych płwociny i/lub krwi albo moczu, badania radiologicznego i/lub markerów stanu zapalnego.

Kolejny wyjątek to chorzy w ciężkim stanie lub z osłabioną odpornością. Metaanaliza wyników badań ujawniła, że wśród chorych na COVID-19 z podejrzeniem współistnienia zakażenia bakteryjnego najczęstszymi drobnoustrojami chorobotwórczymi okazały się *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae*, a w pojedynczych przypadkach *Klebsiella pneumoniae* oraz *Acinetobacter baumannii* [13]. Stało się to podstawą do zalecenia stosowania w pierwszej kolejności amoksycyliny, zaś u chorych na zapalenie płuc o ciężkim przebiegu — cefalosporyny drugiej lub trzeciej generacji [12]. Jeśli włączenie antybiotyku jest konieczne, należy postępować zgodnie z krajowymi wytycznymi antybiotykoterapii [14].

Rekomendacja 1.

Antybiotyki NIE powinny być rutynowo stosowane w leczeniu przewlekających się zmian śródmiąższowych płuc następujących po COVID-19, jeśli nie stwierdzono pewnych klinicznych, radiologicznych i laboratoryjnych cech zakażenia bakteryjnego.

Glikokortykosteroidy

U wielu chorych z przewlekającymi się zmianami śródmiąższowymi płuc stwierdza się cechy radiologiczne OP oraz tendencję do włóknienia śródmiąższowego. Potwierdzają to wyniki badań wycinków tkankowych pobranych od chorych drogą biopsji, a także wyniki badań pośmiertnych [15–17].

Skuteczność glikokortykosteroidów (GKS) w leczeniu kryptogennej postaci OP jest po-

wszechnie znana [18], natomiast ich przydatność w leczeniu wtórnej postaci OP, w tym w przebiegu wirusowego zapalenia płuc o etiologii innej niż zakażenie SARS-CoV-2, nie jest jednoznaczna [19]. Skuteczność GKS (deksametazonu podawanego dożylnie w dawce 6 mg/24 godz.) w ostrej fazie COVID-19 udokumentowano w badaniu klinicznym o akronimie RECOVERY, przeprowadzonym z losowym doбором chorych i grupą kontrolną otrzymującą placebo [20], a także w innych badaniach randomizowanych, podczas których GKS stosowano w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami [21–23]. Zmniejszenie śmiertelności dzięki zastosowaniu GKS w ostrym okresie zapalenia należy przypisywać ograniczeniu tak zwanej burzy cytokinowej. GKS są podstawową formą terapii chorych na OP o różnorodnej etiologii, dlatego sugeruje się ich stosowanie w leczeniu chorych z przewlekającymi się naciekami w płucach po przebytych zapaleniu COVID-19 [24].

Zarejestrowano 3 badania kliniczne oceniające skuteczność doustnych GKS, podawanych w małych lub dużych dawkach przez 2–24 tygodnie, w leczeniu przewlekającego się zapalenia płuc COVID-19 (numery identyfikacyjne ClinicalTrials.gov: NCT04657484, NCT04551781, NCT04534478). Dotychczas nie opublikowano wyników tych badań.

Rekomendacja 2.

Nie wydano rekomendacji opowiadających się za lub przeciw rutynowemu stosowaniu GKS systemowych u chorych z utrzymującymi się objawami oddechowymi i z przewlekającymi się zmianami śródmiąższowymi w płucach po przebytych COVID-19.

Nie uzyskano jednoznacznych dowodów naukowych wskazujących na korzyści płynące ze stosowania systemowych GKS w leczeniu przewlekających się zmian w płucach po przebytej infekcji SARS-CoV-2. Prawdopodobnie leki te mogłyby okazać się skuteczne u chorych ze zmianami o typie OP, ale wyniki codziennych obserwacji są niejednoznaczne. W jednym z niedawno opublikowanych badań oszacowano, że leczenie systemowymi GKS może przynieść korzyść $< 5\%$ chorych wypisanych ze szpitala po przebytych ciężkim zapaleniu płuc COVID-19 [25]. Wobec braku dowodów skuteczności tej grupy leków, a jednocześnie możliwości powodowania przez nie poważnych zdarzeń niepożądanych (między innymi infekcji, krwawienia z przewodu pokarmowego, zwiększenia ryzyka zakrzepowe-

go), należy zachować daleko idącą ostrożność w podejmowaniu decyzji o ich stosowaniu. Sugerujemy, aby przestrzegać następujących zasad:

- nie stosować systemowych GKS, gdy występują radiologiczne cechy dokonanego włóknienia śródmiąższowego (plaster miodu, rozstrzenia z pociągania, rozległe obszary zmian siateczkowatych);
- unikać stosowania dużych dawek GKS, sugerowane dawki powinny zawierać się w zakresie 0,5–0,75 mg/kg m.c. w przeliczeniu na prednizon;
- unikać stosowania preparatów o silnym działaniu hamującym oś podwzgórzowo-przysadkową (deksametazon).

Jeśli podczas krótkotrwałego (4-tygodniowego) empirycznego leczenia GKS nie obserwuje się ustępowania objawów, poprawy wyników badań czynnościowych (jeżeli są dostępne) lub obrazowych, należy odstąpić od stosowania leków z tej grupy.

Profilaktyka przeciwzakrzepowa i leczenie powikłań zakrzepowo-zatorowych

Związek między COVID-19 a chorobą zakrzepowo-zatorową

Zakażenie SARS-CoV-2 oraz choroba COVID-19 wpływają na rozwój stanu zapalnego w śródblonku naczyń i stanu prozakrzepowego, czego wyrazem jest zwiększone stężenie fibryny, produktów degradacji fibryny, fibrynogenu oraz D-dimerów [26, 27]. Wyniki niektórych badań wskazują, że zwiększenie stężeń tych wskaźników może się wiązać z cięższym przebiegiem klinicznym choroby [28, 29].

Doniesienia o częstości występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) wśród chorych na COVID-19 są zróżnicowane. Metaanaliza wyników badań przeprowadzonych z udziałem chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19 ujawniła, że częstość ta utrzymuje się na poziomie 14,1%. Częstsze rozpoznawanie ŻChZZ odnotowano w badaniach, podczas których wykonywano przesiewowe badanie ultrasonograficzne żył głębokich kończyn dolnych (40,3%) w porównaniu z badaniami, podczas których nie przeprowadzano takiej oceny (9,5%) [30].

W randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną, prowadzonych przed pandemią COVID-19, częstość występowania ŻChZZ u chorych hospitalizowanych i otrzymujących profilaktykę ŻChZZ wynosiła 0,3–1% wśród chorych z objawami ŻChZZ, a ogółem 2,8–5,6% [31–33]. W badaniach randomizowanych przepro-

wadzonych w grupie krytycznie chorych, którzy otrzymywali leczenie antykoagulacyjne w dawce profilaktycznej, częstość występowania ŻChZZ wahała się od 5 do 16%. Wreszcie, wśród krytycznie chorych z posocznicą częstość występowania ŻChZZ wyniosła aż 37% [34–37].

W wytycznych dotyczących postępowania w ŻChZZ nie zaleca się wykonywania przesiewowych badań ultrasonograficznych u chorych w stanie krytycznym, ponieważ w żadnym z badań nie wykazano, że taka strategia zmniejsza częstość występowania późniejszych objawowych powikłań zakrzepowo-zatorowych [38]. Podobnie, chociaż częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, zwłaszcza zatorowości płucnej, może być duża wśród chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19, dotychczas nie uzyskano danych wskazujących na kliniczną przydatność rutynowego poszukiwania zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych przy użyciu ultrasonografii.

W metaanalizie przeprowadzonej przez ekspertów Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego porównano prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia i powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych na COVID-19 otrzymujących profilaktyczną dawkę leku przeciwkrzepliwego oraz wśród chorych przyjmujących lek w dawkach pośrednich lub terapeutycznych [39]. Między grupami nie stwierdzono różnic w częstości występowania ŻChZZ ani śmiertelności. Wśród chorych w stanie krytycznym leczenie przeciwzakrzepowe zastosowane w dawce pośredniej lub terapeutycznej zmniejszyło prawdopodobieństwo wystąpienia zatorowości płucnej (iloraz szans [OR, *odds ratio*] = 0,09; 95% przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,02–0,57), ale też zwiększało prawdopodobieństwo wystąpienia poważnego krwawienia (OR: 3,84; 95% CI: 1,44–10,21). Z drugiej strony warto uwzględnić, że wśród chorych na COVID-19 zgłaszano przypadki występowania objawowej ŻChZZ między 30 a 42 dniem po opuszczeniu szpitala, a częstość jej rozpoznawania wyniosła 0–0,6% [2, 40, 41].

Niewiele jest danych prospektywnych, przemawiających za bezpieczeństwem i skutecznością stosowania terapeutycznych dawek leków przeciwkrzepliwych w celu zapobiegania ŻChZZ u chorych na COVID-19. Retrospektywna analiza 2773 takich chorych, leczonych w jednym ze szpitali w Stanach Zjednoczonych, wykazała śmiertelność wewnątrzszpitalną na poziomie 22,5% wśród osób przyjmujących leki przeciwkrzepliwie w dawkach terapeutycznych w porównaniu z 22,8% wśród osób, które nie otrzymały tego leczenia. Autorzy wspomnianego badania

podali również, że w podgrupie 395 chorych wentylowanych mechanicznie i leczonych przeciwzakrzepowo zmarło 29,1% osób w porównaniu z 62,7% wśród nieotrzymujących leczenia przeciwzakrzepowego [42]. Wartość badania poważnie ogranicza to, że nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki chorych, wskazań do rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego ani danych o innych zastosowanych terapiach, które mogły wpłynąć na śmiertelność. Dlatego jego wyniki uważa się obecnie za niewystarczające dla wprowadzenia zmian w dotychczas obowiązujących standardach postępowania.

W niewielkim randomizowanym badaniu przeprowadzonym w pojedynczym ośrodku z udziałem 20 chorych porównano wyniki terapeutycznego i profilaktycznego postępowania przeciwzakrzepowego wśród chorych wentylowanych mechanicznie, u których stężenie D-dimerów przekraczało 1000 $\mu\text{g/l}$. Poprawa wskaźnika oksygenacji $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ była widoczna jedynie u chorych, którym podano terapeutyczną dawkę leku przeciwkrzepliwego. W tej grupie również liczba dni bez konieczności zastosowania respiratora była większa niż wśród przyjmujących lek w dawce profilaktycznej (15 vs 0 dni, $p = 0,028$). Śmiertelność wewnątrzszpitalna i 28-dniowa były w obu grupach podobne. U 2 chorych leczonych dawkami terapeutycznymi antykoagulantów odnotowano drobne krwawienia, a u 2 chorych w każdej z grup wystąpiła zakrzepica [43].

Wytyczne różnych towarzystw naukowych są zgodne, że chorzy leczeni z powodu COVID-19 w szpitalu powinni otrzymywać leki przeciwkrzepliwe w dawce profilaktycznej, by zapobiec wystąpieniu ŻChZZ. W niektórych wytycznych wskazano, że u chorych w stanie krytycznym można rozważyć podanie tych leków w dawce pośredniej [44–47]. Z uwagi na zmienną częstość występowania ŻChZZ i nieznane ryzyko krwawienia u chorych na COVID-19, będących w stanie krytycznym, zaleca się podawanie leków przeciwkrzepliwych w dawce profilaktycznej wszystkim chorym na COVID-19 wymagającym hospitalizacji, również tym, będącym w stanie krytycznym [44–52].

Monitorowanie markerów krzepnięcia u chorych na COVID-19

U chorych na COVID-19 leczonych w warunkach ambulatoryjnych lub w domu nie zaleca się rutynowego oznaczania markerów koagulopatii, takich jak stężenie D-dimerów, czas protrombinowy, stężenie fibrynogenu i liczba krwinek płytkowych. Nieprawidłowe wartości tych markerów mogą wprawdzie wiązać się z cięższym przebie-

giem klinicznym COVID-19, brakuje jednak perspektywnych danych wskazujących, że można je wykorzystywać do przewidywania ryzyka wystąpienia ŻChZZ u osób bez objawów lub z łagodnie przebiegającym zakażeniem SARS-CoV-2.

U chorych na COVID-19 wymagających hospitalizacji często oznacza się wartości parametrów hematologicznych i układu krzepnięcia. Dotychczas nie uzyskano jednak wystarczających dowodów, by rekomendować lub nie zalecać wykorzystywania tych parametrów do podejmowania decyzji terapeutycznych dotyczących ŻChZZ.

Rekomendacja 3.

Nie wydano rekomendacji za ani przeciw wykonywaniu badania stężenia D-dimerów w surowicy w celu oceny ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z utrzymującymi się objawami oddechowymi po przebytych COVID-19 o łagodnym przebiegu i leczonych z tego powodu ambulatoryjnie.

Rekomendacja 4.

Nie wydano rekomendacji za ani przeciw wykonywaniu badania stężenia D-dimerów w surowicy w celu oceny ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z utrzymującymi się objawami oddechowymi po przebytych COVID-19 o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu, wymagających leczenia w warunkach szpitalnych.

Prowadzenie terapii przeciwzakrzepowej u chorych na COVID-19

Wybór leków przeciwkrzepliwych lub przeciwplatektykowych dla chorych na COVID-19

Planując stosowanie leków przeciwkrzepliwych lub przeciwplatektykowych, zawsze należy brać pod uwagę potencjalne interakcje między nimi a innymi lekami podawanymi jednocześnie.

U chorych w ciężkim stanie leczonych w szpitalu preferuje się wykorzystanie heparyny drobnocząsteczkowej lub heparyny niefrakcjonowanej ze względu na ich krótszy okres półtrwania, możliwość podawania dożylnie lub podskórnie oraz mniejszą liczbę interakcji z innymi lekami, w porównaniu do doustnych leków przeciwkrzepliwych.

Przewlekła terapia przeciwzakrzepowa lub przeciwplatektykowa

Osoby przewlekłe przyjmujące leki przeciwkrzepliwe lub przeciwplatekowe z powodu innych chorób powinny kontynuować takie leczenie

również po ustaleniu rozpoznania COVID-19 i w okresie rekonwalescencji.

Chorzy na COVID-19 leczeni/obserwowani w warunkach ambulatoryjnych i przyjmujący przewlekle warfarynę mają utrudnione możliwości monitorowania wskaźnika czasu protrombinowego z powodu izolacji. Mogą być zatem kandydatami do zmiany leczenia warfaryną na bezpośrednią doustną terapię przeciwzakrzepową. Kontynuowanie przyjmowania warfaryny zaleca się chorym z mechanicznymi zastawkami serca, urządzeniami wspomagającymi pracę komór serca, migotaniem przedsionków, zespołem antyfosfolipidowym oraz chorującym kobietom w okresie laktacji.

U chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19, przyjmujących leki przeciwkrzepliwe lub przeciwplatekcyjne z powodu innych schorzeń, należy kontynuować dotychczasowe leczenie, z wyjątkiem przypadków wystąpienia istotnego klinicznie krwawienia lub innych przeciwwskazań.

Rekomendacja 5.

U osób z rozpoznaną chorobą zakrzepowo-zatorową w przebiegu COVID-19 należy kontynuować leczenie przeciwzakrzepowe zgodnie z ogólnie przyjętymi standardami.

Chorzy na COVID-19 leczeni ambulatoryjnie

U chorych na COVID-19 niewymagających leczenia w szpitalu nie należy rozpoczynać postępowania przeciwzakrzepowego ani przeciwplatekcyjnego w celu zapobiegania ŻChZZ lub zakrzepicy tętniczej, chyba że istnieją inne wskazania do podjęcia takich działań.

Rekomendacja 6.

Nie zaleca się wdrażania leczenia przeciwzakrzepowego ani przeciwplatekcyjnego w celu zapobiegania ŻChZZ lub zakrzepicy tętniczej u chorych po przebytej infekcji COVID-19 niewymagających z jej powodu hospitalizacji, ale z utrzymującymi się zaburzeniami oddechowymi, u których nie występują inne wskazania do terapii przeciwzakrzepowej lub przeciwplatekcyjnej.

Chorzy na COVID-19 leczeni w szpitalu

Chorym hospitalizowanym z powodu COVID-19 należy podawać profilaktyczne dawki leków przeciwkrzepliwych, chyba że istnieją przeciwwskazania do ich stosowania (na przykład krwawienie/krwotok lub ciężka małopłytkowość).

Dane potwierdzające słuszność takiego zalecenia są wprawdzie ograniczone, jednak wyniki analizy retrospektywnej ujawniły zmniejszoną śmiertelność wśród chorych otrzymujących profilaktyczne dawki leków przeciwkrzepliwych, zwłaszcza jeśli wartość wskaźnika koagulopatii wywołanej posocznicą (SIC, *sepsis induced coagulopathy*) wynosiła u nich ≥ 4 [29].

Antykoagulacja jest rutynowo wykorzystywana w zapobieganiu tętniczej chorobie zakrzepowo-zatorowej u chorych z zaburzeniami rytmu serca. Pojawiły się wprawdzie doniesienia o występowaniu udarów i zawałów mięśnia sercowego w przebiegu COVID-19, ale częstość tych zdarzeń pozostaje nieznana.

Jeśli przeprowadzenie diagnostyki obrazowej nie jest możliwe, chorzy na COVID-19, u których wystąpił incydent zakrzepowo-zatorowy lub mający poważne podejrzenie choroby zakrzepowo-zatorowej, powinni otrzymywać terapeutyczne dawki leków przeciwkrzepliwych zgodnie ze standardem opieki nad niechorującymi na COVID-19.

Dotychczasowe dane nie wystarczają, by sformułować zalecenia dotyczące stosowania terapeutycznych dawek leków przeciwkrzepliwych lub trombolitycznych u chorych na COVID-19 leczonych w szpitalu. Udowodniono wprawdzie zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia niewydolności wielonarządowej u chorych z posocznicą, u których rozwinęła się koagulopatia [53], nie uzyskano jednak przekonujących dowodów na to, że jakiegokolwiek swoiste postępowanie przeciwzakrzepowe wpłynie na wyniki leczenia w tej grupie, niezależnie od współistnienia COVID-19.

Chorzy na COVID-19 lub z późnymi ciężkimi powikłaniami oddechowymi po COVID-19, wymagający pozaustrojowego natleniania krwi (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*) lub ciągłej terapii nerkozastępczej, albo z zakrzepami w cewnikach bądź filtrach pozaustrojowych, powinni otrzymywać leczenie przeciwzakrzepowe zgodnie ze standardami obowiązującymi dla osób niechorujących na COVID-19.

Chorzy na COVID-19 po wypisaniu ze szpitala

U chorych na COVID-19 opuszczających szpital nie zaleca się podejmowania dalszych działań zapobiegających wystąpieniu ŻChZZ. Należy jednak pamiętać, że u niektórych osób niechorujących na COVID-19, ale obciążonych dużym ryzykiem rozwoju ŻChZZ, poszpitalna profilaktyka okazała się korzystna. Amerykańska Agencja Żywności i Leków zatwierdziła stosowanie w tej grupie rywa-

roksabanu w dawce 10 mg/24 h przez 31–39 dni [54, 55]. Kryteria włączenia do badań, podczas których oceniano zasadność profilaktyki ŻChZZ po wypisaniu chorego ze szpitala, obejmowały:

- wartość wskaźnika ryzyka wystąpienia ŻChZZ według IMPROVE (*Modified International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism*) wynosząca ≥ 4 lub
- wartość wskaźnika ryzyka wystąpienia ŻChZZ według IMPROVE wynosząca ≥ 2 oraz stężenie D-dimerów dwukrotnie przekraczające wartość górnej granicy normy [55].

Rekomendacja 7.

Nie wydano rekomendacji opowiadającej się za ani przeciw wdrażaniu leczenia przeciwzakrzepowego i przeciwplatekowego w celu zapobiegania ŻChZZ lub zakrzepicy tętnic u chorych po przebytej infekcji COVID-19 hospitalizowanych z jej powodu, u których utrzymują się objawy oddechowe, ale nie ma innych wskazań do zastosowania terapii przeciwzakrzepowej lub przeciwplatekowej.

Każda decyzja o zastosowaniu profilaktyki ŻChZZ u chorych na COVID-19 wypisanych ze szpitala powinna uwzględniać indywidualne czynniki ryzyka wystąpienia ŻChZZ, w tym ograniczoną aktywność fizyczną, ryzyko krwawienia i wykonalność takiego zalecenia.

Rekomendacja 8.

Nie wydano rekomendacji opowiadającej się za lub przeciw rutynowemu stosowaniu profilaktyki ŻChZZ u wszystkich chorych wypisywanych ze szpitala po przebytej infekcji COVID-19.

Leczenie niewydolności oddychania po zachorowaniu na COVID-19

Chorzy po przebytej ciężkiej postaci COVID-19 z niewydolnością oddychania z utrzymującą się hipokseміą

Wśród chorych, którzy przebyli ciężką postacią COVID-19 z niewydolnością oddychania, są osoby dotychczas nieleczone z powodu przewlekłych chorób płuc oraz osoby z przewlekłymi chorobami płuc bez niewydolności oddychania przed zachorowaniem na COVID-19, u których po zapaleniu płuc z powodu COVID-19 utrzymuje się hipokseміa. Ta grupa wymaga szczególnego wsparcia, kontynuowania kontrolowanej tleno-

terapii oraz wdrożenia programu rehabilitacji oddechowej dostosowanego do stanu klinicznego.

Warunkowa kwalifikacja do domowego leczenia tlenem po opuszczeniu szpitala osób po przebyciu COVID-19, dotkniętych wcześniej przewlekłymi chorobami płuc

Zaostrzenie choroby układu krążenia i układu oddechowego (np. POChP, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc) może przejściowo pogłębić hipokseміę. W miarę powrotu do zdrowia, stan ten z czasem ustępuje. Czas powrotu do zdrowia bywa jednak różny, zwłaszcza po ostrej infekcji przebiegającej z ciężką niewydolnością oddychania. Dotyczy to osób dotkniętych przewlekłymi chorobami płuc.

Wyniki badań obserwacyjnych przeprowadzonych wśród chorych stosujących tlenoterapię domową (większość z powodu POChP), u których rozpoczęto domowe leczenie tlenem (DLT) po wypisaniu ich ze szpitala lub w okresie niestabilności klinicznej, wykazały, że 30–58% z pacjentów, ocenianych ponownie po 1–3 miesiącach, nie spełniało już kryteriów kwalifikacji do DLT [56–58]. W badaniu przeprowadzonym z udziałem 77 chorych na POChP po hospitalizacji, u których co miesiąc oznaczano gazometrię, w każdym punkcie czasowym obserwowano poprawę poziomu saturacji. Po czterech miesiącach 30% z nich nie spełniało kryteriów kwalifikacji do długotrwałej tlenoterapii [59]. W żadnym z badań nie określono kryteriów bezpiecznego wypisania chorego ze szpitala do domu bez konieczności stosowania domowej tlenoterapii do czasu formalnej kwalifikacji do DLT.

Późne powikłania płucne, w tym rozwój przewlekłej niewydolności oddychania po przebytej ciężkiej postaci COVID-19 z niewydolnością oddychania, nie zostały jeszcze dobrze poznane. Doświadczenie wynikające z obserwowanych wcześniej ognisk zespołu ciężkiej ostrej niewydolności oddychania (SARS, *severe acute respiratory syndrome*) i bliskowschodniego zespołu oddechowego (MERS, *Middle East respiratory syndrome*) świadczy, że nieprawidłowości w obrazie radiologicznym, upośledzenie czynności płuc oraz zmniejszona wydolność wysiłkowa poprawiały się z czasem, niekiedy jednak utrzymywały się miesiącami, a nawet latami [60, 61]. Dalsze badania osób po przechorowaniu SARS wykazały długotrwałe utrzymywanie się nieprawidłowości w obrazie radiologicznym płuc w mniejszym stopniu [61] podczas gdy wśród osób, które przeżyły MERS, radiograficzne cechy włóknienia płuc po $82,4 \pm 66$ dniach (średnia \pm odchylenie standardowe [SD, *standard deviation*]) od opuszczenia szpitala obserwowano u 33% [60]. Można założyć, że po COVID-19 niektóre osoby

będą cierpieć z powodu niekorzystnych powikłań oddechowych mimo wyzdrowienia.

Rekomendacja 9.

Pacjentów z hipoksemiczną niewydolnością oddychania po przebytych zapaleniu płuc w przebiegu COVID-19 z $\text{PaO}_2 \leq 55$ mm Hg należy warunkowo zakwalifikować do DLT.

- Warunkiem kwalifikacji powinno być uzyskanie podczas tlenoterapii, przy szybkości przepływu tlenu z koncentratora tlenu wynoszącej maksymalnie 5 l/min, wysycenia krwi obwodowej tlenem (SpO_2) sięgającego co najmniej 92%;
- U chorych z hiperkapnią docelowy zakres wysycenia krwi tlenem mierzony metodą przeskórną (SpO_2) to 88–92%;
- Chorych nie należy oceniać wyłącznie na podstawie wyniku pulsoksymetrii; podstawowe znaczenie ma wynik badania gazometrycznego;
- Kwalifikację należy prowadzić na oddziale chorób płuc prowadzącym leczenie i posiadającym ośrodek DLT, a przydział koncentratora tlenu powinien odbyć się w dniu opuszczenia szpitala;
- Ostateczna weryfikacja wskazań i kwalifikacja do przewlekłej DLT powinny odbyć się w ośrodku DLT w ciągu 3 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

W trakcie trzymiesięcznej obserwacji opiekę nad chorym przejmuje ośrodek DLT.

Rehabilitacja oddechowa i ogólnie usprawniająca

Wskazania do rehabilitacji po przechorowaniu COVID-19

Brakuje danych pochodzących z badań prospektywnych przeprowadzonych z udziałem chorych na COVID-19, wskazujących, jaki odsetek z nich wymaga jakiegokolwiek formy rehabilitacji. Prowadzone stale obserwacje świadczą jednak, że takie objawy jak osłabienie, duszność wysiłkowa, zmniejszona zdolność do podejmowania aktywności fizycznej oraz zmiany w wynikach badań występują u niektórych chorych nawet po około 3–6 miesiącach od wypisania ze szpitala, przyczyniając się do pogorszenia jakości życia [6, 62–70].

Znaczenie tych danych dla rehabilitacji można określić na podstawie analizy wyników doświadczenia uzyskanych podczas poprzednich epidemii wirusowych, takich jak SARS, uwzględniając przy tym podobieństwa patologii

i objawów klinicznych zakażeń SARS-CoV oraz SARS-CoV-2.

Po przeprowadzeniu metaanalizy, Rooney i wsp. [71] wykazali długotrwały wpływ zakażenia SARS-CoV na sprawność i kondycję fizyczną. Dowody pochodzące z niewielkiej liczby badań świadczą, że u osób po zakażeniu SARS-CoV obserwuje się zmniejszenie sprawności i wydolności fizycznej, ocenianej ilościowo na podstawie maksymalnego zużycia tlenu ($\text{VO}_{2\text{max}}$) podczas wysiłkowego testu sercowo-płucnego oraz 6-minutowego testu chodu (6MWT, *6-minute walk test*), w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej. Również przewlekłe zmęczenie utrzymujące się po zakażeniu wirusem, zgłaszane przez 40% osób, które przebyły zakażenie SARS-CoV, może przyczyniać się do ograniczenia sprawności fizycznej z powodu zwiększonego odczuwania wysiłku podczas codziennych czynności.

Przywrócenie sprawności fizycznej po zakażeniu SARS-CoV jest niepełne, a ograniczenia utrzymują się do 1–2 lat po wystąpieniu infekcji. Stąd potrzeba podejmowania interwencji rehabilitacyjnych, by promować fizyczne wyzdrowienie osób po zakażeniu SARS. Wyniki randomizowanego badania przeprowadzonego z grupą kontrolną ujawniły, że połączenie treningu aerobowego z treningiem oporowym poprawiło dystans w 6MWT oraz $\text{VO}_{2\text{max}}$ odpowiednio o około 13 i 3% w ciągu pierwszych 2 miesięcy po opuszczeniu szpitala przez chorych zakażonych SARS-CoV [72].

Podejmowanie działań rehabilitacyjnych u chorych, którzy przebyli COVID-19, jest wprawdzie zalecane w wielu wytycznych krajowych i międzynarodowych, trzeba jednak podkreślić, że brakuje analiz oceniających efekty ćwiczeń po zakażeniu SARS.

Opublikowane ostatnio wyniki badań oceniających skuteczność rehabilitacji chorych po COVID-19 potwierdzają słuszność najnowszych wytycznych zaproponowanych w rehabilitacji tej grupy [73].

W badaniu przeprowadzonym w Niemczech porównano wyniki rehabilitacji pneumonologicznej (RP), uzyskane w większej grupie chorych z ciężkimi zaburzeniami po COVID-19, z wynikami uzyskanymi u osób cierpiących na przewlekłe choroby płuc, kierowanych zazwyczaj do programu RP, które nie przebyły COVID-19. Okazało się, że chorzy po COVID-19 odnieśli większe korzyści z RP niż osoby z przewlekłymi chorobami płuc, które nie przebyły COVID-19. Dotyczyło to nie tylko sprawności fizycznej, ocenianej pomiarem niezależności funkcjonalnej i 6MWT, ale również

rzeczywistego samopoczucia chorych. Zdaniem autorów tego opracowania, przyczyną uzyskania znacznie wyraźniejszej poprawy w pierwszej z grup jest większa szansa na wyzdrowienie po COVID-19 niż wśród osób dotkniętych przewlekłą chorobą płuc [74].

Podobne wyniki uzyskano w badaniu przeprowadzonym we Francji, w którym porównywano wpływ rehabilitacji po leczeniu na OIOM u chorych na ciężką postać COVID-19 z jej wpływem u chorych z niewydolnością oddychania, którzy nie przebyli COVID-19. Dzięki RP obserwowano znamienne większą poprawę ($p < 0,001$) wyniku 6MWT u chorych na COVID-19 w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio $+205 \pm 121$ m i $+93 \pm 66$ m), jak również znaczne zwiększenie siły mięśni, poprawę równowagi i stanu psychospołecznego. Sugeruje to, że RP może ograniczyć występowanie zespołu stresu pourazowego [75].

Zalecenia ogólne dotyczące rehabilitacji po COVID-19

Ustalanie zaleceń dotyczących rehabilitacji chorych, którzy przebyli COVID-19, wymaga zwrócenia szczególnej uwagi na rodzaj i intensywność ćwiczeń niezbędnych do uzyskania korzystnych wyników, a także na modyfikowanie rehabilitacji w różnym czasie po przechorowaniu (w szpitalu, w warunkach ambulatorium lub w domu). Zapewnienie bezpieczeństwa i skuteczności działań wymaga też oceny sposobu wykonywania ćwiczeń [76, 77].

W planowaniu programu rehabilitacji należy wziąć pod uwagę inne potencjalne objawy COVID-19, takie jak znaczne zmęczenie, lęk, depresja i dysfunkcje poznawcze, które mogą wpływać na skuteczność rehabilitacji [76, 78–81]. Sugeruje się, że infekcja SARS-CoV-2 przyczynia się do rozwoju zespołu przewlekłego zmęczenia.

W ocenie sprawności fizycznej można posłużyć się prostymi testami funkcjonalnymi, które wymagają mniejszej wydolności tlenowej, takimi jak „wstań i idź”, „siądź i wstań” lub czasowy 10-metrowy test marszu, jednak ich przydatność u chorych po przechorowaniu COVID-19 nie była poddana ocenie i walidacji.

Czas rozpoczęcia rehabilitacji

Podstawowym problemem w rehabilitacji chorych, którzy przebyli COVID-19, jest określenie momentu rozpoczęcia programu rehabilitacji w obliczu rzeczywistego zagrożenia rozprzestrze-

niania się SARS-CoV-2, a więc określenie czasu, w jakim chorych należy uznać za zakaźnych. W opublikowanych w grudniu 2020 roku tymczasowych wytycznych międzynarodowej grupy zadaniowej koordynowanej przez European Respiratory Society i American Thoracic Society, dotyczących rehabilitacji w fazie szpitalnej i pozaszpitalnej [73], a także w opracowaniach innych towarzystw naukowych [76, 80] zaleca się przeprowadzenie badań przesiewowych oceniających wskazania, rodzaj i miejsce prowadzenia rehabilitacji u wszystkich chorych opuszczających szpital, z zachowaniem 6–8-tygodniowego przedziału czasowego na ponowną ocenę. Po upływie tego czasu (a prawdopodobnie nawet wcześniej) wielu chorych będzie można uznać za niezakaźnych.

Czas rozpoczęcia rehabilitacji oddechowej należy określić po wykluczeniu przeciwwskazań.

Niektórzy chorzy na COVID-19 będą wymagali interwencji rehabilitacyjnych bezpośrednio po hospitalizacji. Takie podejście jest również zalecane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) [82]. Dotyczy to głównie chorych, u których stosowano inwazyjną wentylację mechaniczną na OIOM lub nieinwazyjną wentylację mechaniczną (NWM) albo wysokoprzepływową tlenoterapię na pozostałych oddziałach. Brakuje jednak danych informujących o bezpieczeństwie i skuteczności rehabilitacji tych chorych po wypisaniu ze szpitala. NICE zaleca rozpoczynanie programów progresywnej rehabilitacji w ciągu pierwszych 30 dni (faza podostra), aby miały największy wpływ na powrót do zdrowia [83]. Autorzy badania przeprowadzonego niedawno we Francji wykazali, że im wcześniej wprowadzono RP u chorych na COVID-19 po opuszczeniu OIOM i im dłużej ona trwała, tym szybciej chorzy odzyskiwali sprawność fizyczną [75].

Rehabilitacja pneumonologiczna (obejmująca ocenę stanu chorego, trening fizyczny wytrzymałościowy i siłowy, ćwiczenia oddechowe i rozciągające, poradę dietetyczną oraz wsparcie psychologiczne) może być skutecznym postępowaniem terapeutycznym u chorych po przebytych COVID-19, u których przeważają powikłania płucne. Wiele towarzystw naukowych zaleca rozszerzenie jej zasięgu w celu zaspokojenia potrzeb całej populacji po przechorowaniu COVID-19 [73, 76, 78–81, 84].

Podobnie jak u osób cierpiących na przewlekłe choroby płuc (POChP lub śródmiąższowe choroby płuc), wielowymiarowa i interdyscyplinarna RP zastosowana u chorych po przebytych COVID-19 może znacząco poprawić ich spraw-

ność fizyczną i jakość życia, a także zmniejszyć poczucie duszności. Carda i wsp. [62] zalecają oparcie RP w tej grupie chorych na programie rehabilitacji opracowanym dla chorych na idiopatyczne zwłóknienie płuc.

Podkreśla się także, że program rehabilitacji powinien uwzględnić inne powikłania COVID-19, takie jak wyniszczenie, dysfagię, zaburzenia nerwowo-mięśniowe, konieczność szczególnej opieki po unieruchomieniu, zaburzenia psychologiczne i poczucie długotrwałej izolacji. Niejasny odległy wpływ COVID-19 na wydolność oddechową i fizyczną nakazuje długotrwałe monitorowanie zdolności do wysiłku, a także skuteczność i bezpieczeństwo interwencji RP [76, 77, 80]. Zarówno wyjściowo, jak i po zakończeniu RP, należy ocenić występowanie wymienionych wyżej innych powikłań COVID-19 i wpływ rehabilitacji na ich ustępowanie. Rehabilitacja chorych leczonych na OIOM powinna być prowadzona przez zespół wielospecjalistyczny [62, 77].

Chorych po przebytych COVID-19 powinno się zachęcać do wykonywania regularnych codziennych czynności i wysiłku fizycznego w ciągu pierwszych 6–8 tygodni po wypisaniu ze szpitala.

Wczesna mobilizacja i ponowne zaangażowanie w aktywność fizyczną odgrywają ważną rolę w zapobieganiu systemowym następstwom hospitalizacji i unieruchomienia. Jeśli to tylko możliwe, chorzy powinni ponownie zaangażować się w ćwiczenia fizyczne dostosowane do ich bieżących możliwości.

Regularne wykonywanie codziennych czynności i podejmowanie wysiłku fizycznego powinno się odbywać zgodnie z przepisami, nakazującymi zachowanie dystansu społecznego. Trzeba zaplanować czas na regenerację i odpoczynek, uwzględnić akceptowalny poziom odczuwanego zmęczenia, duszności i desaturacji podczas wysiłku [73].

Niektórzy ozdrowieńcy po COVID-19 bez trudu podejmą codzienne czynności po wypisaniu ze szpitala. Nie jest to jednak proste, jeśli przebieg choroby był ciężki, hospitalizacja przewlekła się lub/i objawy utrzymywały się długo. Większość takich chorych odzyskuje sprawność fizyczną w stopniu umiarkowanym do dobrego w ciągu pierwszych dwóch miesięcy. Możliwie najwcześniejsze wznowienie codziennej aktywności fizycznej sprzyja przyspieszeniu regeneracji funkcjonalnej w tej grupie. Scenariusze powrotu do zdrowia są jednak różne [73, 76, 81].

Zaleca się korzystanie z materiałów umożliwiających samodzielne ćwiczenia — filmów

edukacyjnych lub poradników. Przykładem jest opracowanie WHO, zatytułowane „Wsparcie w samodzielnej rehabilitacji po przebyciu choroby związanej z COVID-19” (polską adaptacją tego poradnika zawdzięczamy wsparciu Krajowej Izby Fizjoterapeutów) [87].

Zgodnie z zaleceniami towarzystw naukowych, do czasu przeprowadzenia formalnej oceny zdolności do wysiłku, opartej o obiektywne kryteria i wynik pomiaru saturacji podczas wysiłku, chorych po przebyciu COVID-19 należy zachęcać do wykonywania w domu ćwiczeń fizycznych o niewielkiej lub umiarkowanej intensywności przez 6–8 tygodni po opuszczeniu szpitala [73, 76, 80, 81]. Po upływie tego czasu wskazane jest przeprowadzenie takiej oceny, uwzględniającej również stan emocjonalny chorego. Pozwala to na ustalenie wskazań do podjęcia RP w warunkach stacjonarnych lub ambulatoryjnych.

Zakażenie SARS-CoV-2 stwarza duże ryzyko rozwoju zmian zapalnych w naczyniach krwionośnych i mięśniu sercowym, a także ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca [85]. Zmiany te niejednokrotnie utrzymują się po wypisaniu chorego ze szpitala. U osób niewymagających tlenoterapii w spoczynku, podczas wysiłku fizycznego może wystąpić desaturacja.

Początkowo, zwłaszcza u chorych wymagających wcześniej leczenia tlenem, należy włączyć ćwiczenia o małej intensywności (≤ 3 ekwiwalentów metabolicznych lub równoważnych). Konieczne jest przy tym monitorowanie takich parametrów życiowych, jak tętno, saturacja i ciśnienie tętnicze krwi. Decyzję o stopniowym zwiększaniu intensywności ćwiczeń opiera się na występowaniu objawów oraz wynikach wymienionych parametrów [73, 76, 79, 80, 82–84].

Chorzy z powikłaniami płucnymi COVID-19, u których występują: silny ból gardła, bóle mięśni, duszność, ogólne zmęczenie, ból w klatce piersiowej, kaszel lub gorączka, powinni unikać ćwiczeń o intensywności > 3 ekwiwalentów metabolicznych (lub równoważnych) jeszcze przez 2–3 tygodnie po ustąpieniu tych objawów [76].

Umiarkowanie intensywne treningi fizyczne jest bezpieczny i możliwy także u osób, które przebyły krytycznie ciężką postać choroby. Natomiast bezpieczeństwo podejmowania ćwiczeń o dużej intensywności przez tę grupę chorych w trakcie rekonwalescencji po COVID-19 jest nieznane [73].

Ćwiczenia fizyczne o niewielkiej lub umiarkowanej intensywności trzeba dostosować do indywidualnych potrzeb i ograniczeń chorych,

które mogą się znacznie różnić. Osoby zalecające ćwiczenia fizyczne powinny zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia nie tylko desaturacji podczas wysiłku, ale też innych czynników ryzyka. Chorzy z podejrzeniem kardiomiopatii lub zatorowości płucnej wymagają zachowania szczególnej ostrożności.

Chorzy z powikłaniami płucnymi po COVID-19 powinni być poddani formalnej ocenie funkcjonowania fizycznego i emocjonalnego na podstawie obiektywnych kryteriów w ciągu pierwszych 6–8 tygodni po wypisaniu ze szpitala, w celu oceny wskazań do rehabilitacji pneumonologicznej w warunkach stacjonarnych lub ambulatoryjnych.

U większości osób, które przechorowały COVID-19, można spodziewać się przywrócenia sprawności fizycznej w ciągu pierwszych 8 tygodni [73]. U niektórych jednak utrzymują się problemy zdrowotne, zwłaszcza trudności w oddychaniu, zmęczenie, osłabienie mięśni, zmniejszona zdolność do podejmowania aktywności fizycznej i/lub zmiany w psychice, a także lęk i obniżony nastrój oraz pogorszenie jakości życia [63, 66, 67, 70]. Wśród leczonych na OIOM ujawnia się niekiedy zespół zaburzeń po intensywnej terapii [76]. Długotrwałe unieruchomienie może powodować powikłania neurologiczne, takie jak miopatia i neuropatia, prowadzące do upośledzenia funkcji nerwowo-mięśniowej, niepełnosprawności ruchowej i ograniczeń w wykonywaniu codziennych czynności [62].

U chorych z powikłaniami płucnymi po COVID-19 i ograniczeniami w codziennej aktywności zaleca się przeprowadzenie formalnej oceny funkcjonowania fizycznego i emocjonalnego po 6–8 tygodniach od wypisania ich ze szpitala, o ile jest to bezpieczne, w zależności od stopnia dysfunkcji, niewydolności oddychania oraz stanu fizycznego i psychicznego chorego [73, 76, 80].

Określenie stopnia upośledzenia czynności płuc wymaga wykonania następujących badań: pletyzmografii całego ciała, pomiaru zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DL_{CO} , *lung diffusing capacity for carbon monoxide*), pomiaru saturacji tlenu i gazometrii (ewentualnie kapnometrii) i/lub poligrafii w przypadku chorób współistniejących (np. POChP, zespołu hipowentylacji otyłych, obturacyjnego bezdechu sennego) w celu ewentualnego rozpoznania występowania hiperkapnii w czasie snu [81]. Zaleca się przeprowadzenie 6MWT dla oceny zmian saturacji podczas wysiłku na początku rehabilitacji, ale także po jej zakończeniu. Opcjonalnie można wykonać proste testy funkcjonalne. Jeśli nie stwierdza się

przeciwwskazań ani głębokiej hipoksemii, można wykonać ergospirometrię w celu określenia stopnia upośledzenia wydolności płuc, serca lub mięśni lokomocyjnych oraz optymalizacji terapii chorych, zwłaszcza opracowania dalszego treningu. Ze względu na duże ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności po ostrej fazie choroby [85], przed rozpoczęciem RP lub na początku rehabilitacji należy wykonać badanie echokardiograficzne, by ocenić czynność lewej komory serca i oszacować ciśnienie w tętnicy płucnej [21].

Pełna ocena, umożliwiająca indywidualne dostosowanie opieki rehabilitacyjnej, powinna obejmować funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne i poznawcze oraz zdolność do powrotu do pracy [81].

Wszystkim osobom dotkniętym POChP lub inną przewlekłą chorobą płuc, u których w przebiegu COVID-19 wystąpiła ostra niewydolność oddychania wymagająca zastosowania wysoko-przepływowego tlenoterapii donosowej (WTD), NWM albo leczenia na OIOM, należy zapewnić kompleksową RP w warunkach stacjonarnych, ambulatoryjnych lub domowych [76, 81].

W tej grupie kwalifikację do RP i badanie przesiewowe oceniające pojawienie się nowych objawów powinno się przeprowadzić bezpośrednio przed wypisaniem chorego ze szpitala oraz po kolejnych 6–8 tygodniach [73]. Ze względu na znaczne ograniczenia funkcjonalne, sprawnościowe oraz wynikające z dalszych powikłań narządowych, większość takich chorych będzie wymagała rehabilitacji w warunkach stacjonarnych, a niektórzy nawet zapewnienia tlenoterapii podczas ćwiczeń.

U chorych kierowanych na rehabilitację w warunkach ambulatoryjnych lub domowych zaleca się przeprowadzenie pierwszego badania przesiewowego bezpośrednio przed opuszczeniem przez nich szpitala. Głównym celem tej oceny jest ustalenie wskazań do ewentualnego wykorzystania DLT [73, 76, 80, 81].

Z uwagi na ryzyko zakażenia personelu podczas badania zdolności do wysiłku, proponuje się, by alternatywą dla 6MWT, wykonywanego poza salą chorych, było przeprowadzenie minutowego testu „siądź i wstań” w pokoju chorego. Pozwala to ustalić, czy podczas wysiłku nastąpiło zmniejszenie saturacji. Przydatność takiego postępowania wymaga jednak oceny w kolejnych badaniach.

Indywidualne dostosowanie RP i określenie jej skuteczności u chorych z powikłaniami płucnymi po COVID-19 wymaga — wyjściowo i po zakończeniu rehabilitacji — uwzględnienia dodatkowych ważnych czynników, które mogą

wystąpić w tej grupie, a nie są przedmiotem oceny rutynowej [76, 77, 81].

Podsumowanie

Zgromadzone dotychczas dane dotyczące występowania odległych powikłań płucnych po przechorowaniu COVID-19 są ograniczone, dlatego zalecenia odnoszące się do trwałych ograniczeń w wykonywaniu zawodu należy formułować ostrożnie, a ostateczną ocenę podejmować po obserwacji trwającej 3–6 miesięcy. Po zakończeniu rehabilitacji obowiązuje zatem kompleksowa ocena czynności płuc, w tym analiza pulsoksymetrii wysiłkowej oraz stanu funkcjonalnego chorego.

Trzeba wyraźnie podkreślić, że w Polsce, podobnie jak w innych krajach, pandemia COVID-19 ujawniła brak przygotowania placówek rehabilitacyjnych do leczenia nie tylko chorych z powikłaniami płucnymi po COVID-19, ale również znaczne ograniczenie dostępności do rehabilitacji pneumonologicznej, a przede wszystkim brak świadczeń rehabilitacyjnych prowadzonych w warunkach ambulatoryjnych i domowych [76, 79, 80].

Niezbędne jest pilne zapewnienie wsparcia finansowego, umożliwiającego solidny rozwój i realizację nie tylko nowego modelu rehabilitacji dla osób po przebytych COVID-19, ale przede wszystkim rehabilitacji pneumonologicznej w Polsce. Wsparcie to należy zapewnić na szczeblu krajowym, aby zagwarantować równą dostępność i ciągłość usług.

Rekomendacja 10.

Pacjentów po hospitalizacji z powodu COVID-19 z powikłaniami ze strony układu oddechowego należy zachęcać do wykonywania ćwiczeń fizycznych o niewielkiej lub umiarkowanej intensywności w warunkach domowych (zamiast ćwiczeń fizycznych o dużej intensywności) w ciągu pierwszych 6–8 tygodni po wypisaniu ze szpitala.

Rekomendacja 11.

Optymalnie pacjenci z powikłaniami ze strony układu oddechowego po przebytych COVID-19 powinni być poddani formalnej ocenie funkcjonowania fizycznego i emocjonalnego, opartego o kryteria obiektywne. Ocenę tę należy przeprowadzić w ciągu pierwszych 6–8 tygodni po wypisaniu chorego ze szpitala w celu ustalenia wskazań do rehabilitacji pneumonologicznej w warunkach stacjonarnych, ambulatoryjnych lub domowych.

Rekomendacja 12.

Wszystkim osobom dotkniętym przewlekłymi chorobami płuc po przebytych COVID-19 należy zapewnić kompleksową rehabilitację w warunkach stacjonarnych, ambulatoryjnych lub domowych. Jest ona szczególnie konieczna u chorych, u których wystąpiła ostra niewydolność oddychania lub zaostrzenie przewlekłej niewydolności, wymagające zastosowania WTD lub NWM albo leczenia na OIOM.

Rekomendacja 13.

Nadzorowaną RP z ćwiczeniami fizycznymi o umiarkowanej i wysokiej intensywności można rozważyć po 4 tygodniach leczenia przeciwzakrzepowego z powodu współistnienia ŻChZZ lub zatorowości płucnej.

Wytyczne różnych towarzystw naukowych są zgodne [73, 76, 79, 81, 83, 84], że wczesna mobilizacja i ponowne zaangażowanie w aktywność fizyczną odgrywają ważną rolę w zapobieganiu systemowym następstwom hospitalizacji i unieruchomienia. Do czasu przeprowadzenia formalnej oceny zdolności do wysiłku z pomiarami saturacji wysiłkowej, zaleca się zachęcanie osób po przechorowaniu COVID-19 do wykonywania w domu ćwiczeń fizycznych o niewielkiej lub umiarkowanej intensywności w ciągu pierwszych 6–8 tygodni po opuszczeniu szpitala. Ćwiczenia te mają prowadzić do ustępowania objawów, muszą też być dostosowane do indywidualnych potrzeb i ograniczeń chorych. Osoby zalecające ćwiczenia fizyczne powinny zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia desaturacji podczas wysiłku, ale też uwzględnić inne czynniki ryzyka. Szczególnej ostrożności wymaga współistnienie kardiomiopatii lub zatorowości płucnej.

Wytyczne towarzystw naukowych i stanowiska ekspertów [73, 76, 77, 80, 81] zalecają przeprowadzenie u chorych z powikłaniami płucnymi po COVID-19 i ograniczeniami w codziennym życiu formalnej oceny funkcjonowania fizycznego i emocjonalnego po 6–8 tygodniach od wypisania ze szpitala. Mamy jednak świadomość, że w warunkach polskich dostępność do programu rehabilitacji jest bardzo ograniczona, dlatego do czasu stworzenia sieci ośrodków rehabilitacji pneumonologicznej większość chorych nie będzie miała dostępu do tego świadczenia, mimo istniejących wskazań.

Po zakończeniu leczenia w szpitalu zalecamy korzystanie z materiałów umożliwiających samodzielne ćwiczenia, takich jak filmy edukacyjne lub poradniki [82, 87]. Osoby z przewlekłymi chorobami płuc w okresie niewydolności oddychania, objęte programem opieki długoterminowej dla chorych wentylowanych mechanicznie w warunkach domowych w ramach tego świadczenia mogą kontynuować nadzorowany program rehabilitacji w tych warunkach.

Przeszczepienie płuca

Ciężki przebieg COVID-19, prowadzący do rozwoju niewydolności oddychania, może być jednym ze wskazań do przeszczepienia płuca. Do skierowania chorego do specjalistycznego ośrodka kwalifikującego do przeszczepienia narządu powinien skłaniać krańcowo ciężki przebieg COVID-19 mimo zastosowania optymalnego leczenia i braku innych możliwości terapeutycznych, jeśli przewidywana szansa na przeżycie > 24 miesięcy jest mniejsza niż 50%, prawdopodobieństwo przeżycia co najmniej 90 dni przekracza 80%, a prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat po tej operacji przy prawidłowej czynności przeszczepionego narządu wynosi > 80% [88–92].

Kierując chorego do przeszczepienia, powinno się uwzględnić przyjęte w transplantacji płuc bezwzględne przeciwwskazania, takie jak: krańcowa nieuleczalna niewydolność narządowa i niedokrwienność w przebiegu miażdżycy (serca, nerek, wątroby), zaburzenia krzepnięcia niepodlegające leczeniu, przewlekłe zakażenie drobnoustrojami o dużej zjadliwości lub oporności na leczenie, czynne uzależnienie od nikotyny, alkoholu lub narkotyków, głębokie zaburzenia psychiczne, współistnienie choroby nowotworowej lub czas od jej wyleczenia krótszy niż 5 lat (2 lata w przypadku raka skóry innego niż czerniak), znaczna deformacja klatki piersiowej, wskaźnik masy ciała $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, czynna gruźlica, a także brak zgody i chęci współpracy oraz znaczne ograniczenie samodzielności bez możliwości rehabilitacji po transplantacji [88, 93].

W ośrodkach kwalifikujących do przeszczepienia płuc powinny zostać opracowane szczegółowe kryteria dla chorych z przewlekłą niewydolnością oddychania po przebytych COVID-19, podobne do istniejących dla osób z POChP, śródmiąższowymi chorobami płuc, mukowiscydozą i innymi chorobami przebiegającymi z rozstrzeniami oskrzeli, a także idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym

(IPAH, *idiopathic pulmonary arterial hypertension*) [88, 95, 96].

Przykładowe kryteria kwalifikacji do transplantacji płuc chorych z przewlekłą niewydolnością oddychania w przebiegu śródmiąższowych chorób płuc uwzględniają następujące parametry: zmniejszenie natężonej pojemności życiowej (FVC, *forced vital capacity*) o $\geq 10\%$ w ciągu 6 miesięcy, zmniejszenie DL_{CO} o $\geq 15\%$ w ciągu 6 miesięcy, zmniejszenie SpO_2 do $< 88\%$ lub dystansu do $< 50 \text{ m}$ w 6MWT albo skrócenie dystansu w tym teście o $> 50 \text{ m}$ w ciągu 6 miesięcy, nadciśnienie płucne oraz hospitalizacja z powodu nasilenia objawów ze strony układu oddechowego, odmy lub zaostrzenia choroby [88, 94].

Do przeszczepienia płuc można również kierować chorych z szybko postępującą ARDS w przebiegu infekcji SARS-CoV-2, jeśli dotychczasowe metody leczenia, takie jak inwazyjna wentylacja mechaniczna i ECMO okazały się nieskuteczne, oczywiście po uwzględnieniu wymienionych wcześniej przeciwwskazań [89, 96].

Rekomendacja 14.

Chorzy po przebytych zapaleniu płuc COVID-19 z ciężką przewlekłą niewydolnością oddychania niepodlegającą leczeniu i niewykazujący tendencji do poprawy powinni być kierowani do ośrodków transplantacyjnych w celu kwalifikacji do przeszczepienia płuca.

Korzystny wpływ kliniczny stosowania ECMO w ARDS w przebiegu grypy lub bakteryjnego zapalenia płuc może wystąpić już po kilku tygodniach, ale też miesiącach takiego postępowania. Uważa się, że czas potrzebny do uzyskania poprawy wydolności oddychania w przebiegu infekcji SARS-CoV-2 nie różni się od czasu u chorych z ARDS wywołanym innymi przyczynami. Ponieważ nie opracowano dotychczas jednoznacznych zaleceń postępowania, niektórzy autorzy sugerują rozważenie transplantacji płuc w okresie nie krótszym niż 4–6 tygodni od pojawienia się objawów niewydolności oddychania [89].

Lista ośrodków przeszczepiania płuc

1. Klinika Kardiochirurgii i Chirurgii Naczyniowej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk, tel.: (58) 349 24 03, fax: (58) 349 76 69;

2. Oddział i Klinika Torakochirurgii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Szamarzewskiego 62, 60–569 Poznań, tel.: (61) 665 43 49, fax: (61) 66 54 353;
3. Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej i Transplantacji, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony w Szczecinie, ul. Sokołowskiego 11, 70–891 Szczecin, tel.: (91) 442 72 72, fax: (91) 462 08 36;
4. Klinika Kardiologii i Transplantologii, ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa, tel.: (22) 343 46 10, fax: (22) 343 45 39, email: sekretkch@ikard.pl;
5. Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Transplantologii, Chirurgii Naczyniowej i Endowaskularnej, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 41–800 Zabrze, tel.: (32) 373 38 64, fax: (32) 278 43 34; e-mail: sek.kch@sccs.pl.

Inne sposoby leczenia. Leki antyfibrotyczne

Wielu autorów wskazuje na wspólne elementy patogenezы włóknienia śródmiąższowego płuc w przebiegu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*) i w następstwie zapalenia płuc COVID-19 [3, 97, 98]. Usprawiedliwia to duże zainteresowanie stosowaniem leków antyfibrotycznych w leczeniu i zapobieganiu włóknieniu śródmiąższowemu płuc w następstwie ciężkiego przewlekającego się zapalenia płuc COVID-19. Pirfenidon hamuje wytwarzanie transformującego czynnika wzrostu (TGF β , *transforming growth factor beta*) i spowalnia tempo progresji włóknienia płuc u chorych na IPF [99]. Działa też antyoksydacyjnie i przeciwzapalnie, hamując m.in. wytwarzanie czynnika martwicy guza alfa (TNF α , *tumor necrosis factor alfa*) i interleukiny 1 [100]. Nintedanib jest inhibitorem kinaz tyrozynowych receptorów dla fibroblastycznego czynnika wzrostu (FGF, *fibroblast growth factor*), płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*) i naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), co pośrednio hamuje wytwarzanie transformującego czynnika wzrostu [101]. Nintedanib spowalnia tempo progresji IPF [102], włóknienia płuc w przebiegu twardziny układowej [103] i innych postaci włóknienia śródmiąższowego płuc o fenotypie postępującym [79]. Trwają badania kliniczne oceniające skuteczność pirfenidonu w leczeniu chorych na COVID-19 wentylowanych mechanicznie z powodu ARDS (numer identyfikacyjny ClinicalTrials.gov: NCT04653831) oraz badania oceniające skutecz-

ność pirfenidonu podawanego doustnie (numer identyfikacyjny ClinicalTrials.gov: NCT04607428) lub wziewnie (numer identyfikacyjny ClinicalTrials.gov: NCT04282902) w leczeniu włóknienia płuc po przebyłym zakażeniu SARS-CoV-2, jak również badania oceniające skuteczność nintedanibu w leczeniu włóknienia płuc post-COVID-19 (numery identyfikacyjne ClinicalTrials.gov: NCT04541680, NCT04338802, NCT04619680). Dotychczas nie opublikowano wyników żadnego z tych badań [104].

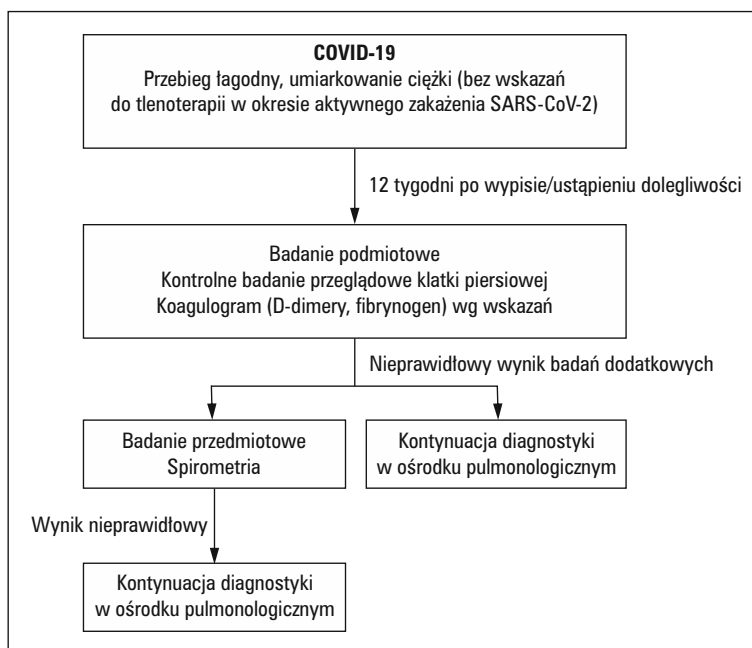
Ze względu na brak wyników stosownych badań klinicznych oraz dostępu do leków antyfibrotycznych poza programem leczenia IPF, odstąpiono od sformułowania zalecenia dotyczącego tej formy terapii.

Monitorowanie chorych po przebyłym COVID-19 w warunkach opieki ambulatoryjnej specjalistycznej lub podstawowej

Bezpośrednio po hospitalizacji z powodu zapalenia płuc COVID-19, zwłaszcza o ciężkim przebiegu, u wielu ozdowieńców występują kaszel i duszność, którym często towarzyszą nieprawidłowości w badaniach obrazowych [105]. Dla tej grupy chorych nie określono optymalnego czasu ponownej oceny klinicznej i radiologicznej ani schematów monitorowania w warunkach ambulatoryjnych, zwłaszcza dotyczących kontroli radiologicznej. Dostępne skąpe dane, w tym wyniki długoterminowych badań obserwacyjnych po epidemiach SARS i MERS, wskazują, że u około 60% chorych dolegliwości ustępują do 12 tygodni po wypisaniu ze szpitala [6, 60, 106].

Potencjalne odległe powikłania COVID-19 w obrębie układu oddechowego to przede wszystkim włóknienie śródmiąższowe płuc, powikłania zakrzepowo-zatorowe oraz przewlekające się zaostrzenie istniejącej przewlekłej choroby płuc, a także pogorszenie kontroli jej objawów. Diagnostykę i leczenie należy prowadzić zgodnie z aktualnymi zaleceniami dla danego wskazania klinicznego. Nieprawidłowe obrazy tomografii komputerowej klatki piersiowej stwierdza się też u ozdowieńców bez współistniejących istotnych następstw klinicznych COVID-19 [107]. Chorzy, u których utrzymują się zmiany w badaniach obrazowych, zwłaszcza o typie matowej szyby, wymagają dalszej obserwacji i/lub diagnostyki, głównie w celu wykluczenia procesu rozrostowego [108].

Szczególnie dużym ryzykiem powikłań, również odległych, są obciążeni chorzy, u których przebieg COVID-19 był ciężki lub bardzo ciężki, a także chorzy wymagający rozpoczęcia domowej



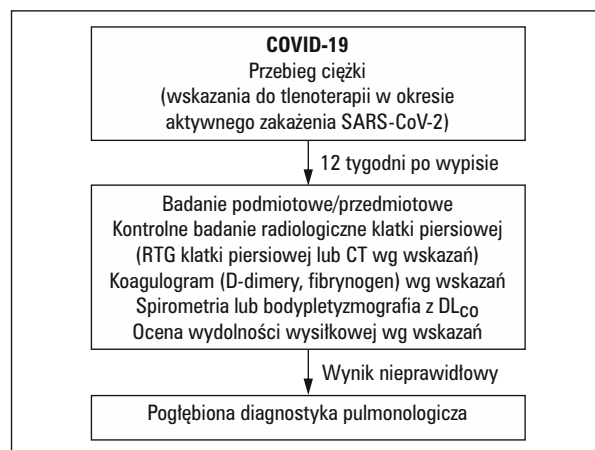
Rycina 1. Monitorowanie rekonwalescencji pacjentów po przebyciu COVID-19 o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej

tlenoterapii w następstwie przebytego zakażenia SARS-CoV-2 [109].

Monitorowanie rekonwalescencji ozdrowieńców leczonych wcześniej z powodu COVID-19 w warunkach ambulatoryjnych lub szpitalnych, ale niewymagających tlenoterapii w trakcie ostrego zakażenia SARS-CoV-2, powinno być prowadzone przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej i obejmować co najmniej badanie podmiotowe oraz planową kontrolę radiologiczną z oceną badania przeglądowego klatki piersiowej w porównaniu z wynikami wcześniejszych badań, w miarę ich dostępności (ryc. 1).

Specjalistycznej opieki pulmonologicznej wymagają osoby z utrzymującymi się istotnymi klinicznie objawami, zwłaszcza postępującymi. Są to przede wszystkim chorzy z dusznością i/lub kaszlem niejasnego pochodzenia oraz pogorszeniem objawów istniejącej przewlekłej choroby płuc, a także chorzy ze zmianami w obrazie radiologicznym płuc, wymagającymi pogłębionej diagnostyki specjalistycznej.

Monitorowanie rekonwalescencji osób hospitalizowanych wcześniej z powodu COVID-19 i wymagających tlenoterapii w trakcie ostrego zakażenia SARS-CoV-2 powinno być prowadzone w warunkach specjalistycznej poradni chorób płuc i obejmować co najmniej badanie podmiotowe i przedmiotowe układu oddechowego oraz radiologiczne badanie przeglądowe klatki piersiowej, oceniane w porównaniu z wynikami wcześniejszych badań (ryc. 2).



Rycina 2. Monitorowanie rekonwalescencji pacjentów po przebyciu COVID-19 o ciężkim przebiegu w warunkach specjalistycznej poradni chorób płuc

W zależności od obrazu klinicznego diagnostykę należy poszerzyć o badania czynnościowe płuc, w tym DL_{CO} , ocenę wydolności wysiłkowej (6MWT) i badania laboratoryjne według wskazań, oraz pogłębić diagnostykę radiologiczną (tomografia komputerowa klatki piersiowej lub inne, według wskazań).

Analizy przebiegu i wyników leczenia stosunkowo dużych grup chorych z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi podczas hospitalizacji z powodu COVID-19 lub po opuszczeniu przez nich szpitala nie potwierdzają konieczności zmia-

ny standardowo zalecanego postępowania klinicznego. Ta grupa chorych wymaga diagnostyki i leczenia zgodnie z obowiązującymi zaleceniami dla danego wskazania klinicznego [110].

Rekomendacja 15.

Jeśli pacjent nie wymaga pilnej konsultacji z powodu objawów ze strony układu oddechowego, planową ocenę stanu klinicznego w warunkach ambulatoryjnych i kontrolę radiologiczną należy przeprowadzić około 12 tygodnia po wypisaniu chorego ze szpitala lub ustąpieniu objawów ostrego zakażenia u osób leczonych w warunkach domowych.

Rekomendacja 16.

Chorzy na COVID-19 o ciężkim lub bardzo ciężkim przebiegu, u których w trakcie hospitalizacji stosowano co najmniej tlenoterapię, wymagają kontroli około 4-6 tygodnia po opuszczeniu szpitala, o ile nie pojawią się pilne wskazania do wcześniejszej konsultacji.

Rekomendacja 17.

Monitorowanie rekonwalescencji ozdrowieńców uprzednio leczonych z powodu COVID-19 w warunkach ambulatoryjnych oraz szpitalnych, ale niewymagających tlenoterapii w trakcie ostrego zakażenia SARS-CoV-2, powinno być prowadzone przez lekarza POZ i obejmować co najmniej badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz planową kontrolę radiologiczną z oceną badania przeglądowego klatki piersiowej w porównaniu z wynikami wcześniejszych badań, w miarę ich dostępności.

Rekomendacja 18.

Monitorowanie rekonwalescencji ozdrowieńców wymagających tlenoterapii podczas aktywnego leczenia COVID-19, zwłaszcza w warunkach intensywnej terapii, powinno być prowadzone przez pneumonologa i obejmować co najmniej badanie podmiotowe i przedmiotowe układu oddechowego, radiologiczne badanie przeglądowe klatki piersiowej lub tomografię komputerową klatki piersiowej, badania czynności płuc, w tym DL_{CO}, a także badania laboratoryjne według indywidualnych wskazań, zwłaszcza w odniesieniu do ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i włóknienia płuc.

Rekomendacja 19.

U chorego z utrzymującą się dusznością i/lub kaszlem (nowy objaw związany z przebyciem COVID-19, niezależnie od ciężkości jego przebiegu) i/lub nieprawidłowym obrazem radiologicznym wskazane jest wykonanie badań czynnościowych układu oddechowego oraz SpO₂. Optymalnie należy również ocenić DL_{CO}, stężenie D-dimerów oraz wydolność wysiłkową (6MWT).

Rekomendacja 20.

Pacjenci z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi podczas hospitalizacji z powodu COVID-19 lub w okresie poszpitalnym wymagają standardowej diagnostyki i leczenia zgodnie z obowiązującymi zaleceniami.

POSTĘPOWANIE Z OZDROWIEŃCAMI PO COVID-19 CIERPIĄCYMI NA PRZEWLEKŁE CHOROBY UKŁADU ODDECHOWEGO

Astma i inne choroby alergiczne (zaostżenia, leczenie, odczulanie) oraz POChP

Astma oskrzelowa i inne choroby alergiczne (zaostżenia, leczenie, immunoterapia)

Dotychczasowe doniesienia sugerują, że astma oskrzelowa i inne choroby alergiczne nie są istotnymi czynnikami ryzyka zakażenia wirusem SARS-CoV-2 ani ciężkiego przebiegu lub zgonu z powodu choroby COVID-19 [111–113]. Być może jest tak dlatego, że astma i choroby alergiczne dotyczą głównie populacji osób młodych, a podeszły wiek jest istotnym czynnikiem ryzyka w przebiegu COVID-19 [114]. Opublikowano prace, w których sugeruje się, że u chorych na astmę proporcjonalnie do dawki stosowanych GKS maleje ekspresja receptora konwertazy angiotensyny 2 (ACE2, *angiotensin-converting enzyme 2*), kluczowego dla internalizacji wirusa SARS-CoV-2 do komórek nabłonka dróg oddechowych [115, 116].

U osób dotkniętych astmą oskrzelową lub innymi chorobami alergicznymi COVID-19 może przebiegać w całym spektrum klinicznym — od zakażenia bezobjawowego, przez objawy poronne, aż do ciężkiego pełnoobjawowego obrazu choroby. Wyniki dotychczasowych badań sugerowały, że koronawirusy nie są częstym czynnikiem etiologicznym indukującym zaostżenie astmy [117]. Zarówno zalecenia międzynarodowe,

opracowane przez ekspertów *Global Initiative for Asthma* (GINA) [118], jak i zalecenia krajowych grup ekspertów [119] są zgodne, że w trakcie pandemii COVID-19 u osób z rozpoznaną astmą lub innymi chorobami alergicznymi należy włączyć lub utrzymać farmakoterapię zgodnie z dotychczasowymi wytycznymi, w tym wziewne GKS (wGKS). Kluczowa jest edukacja chorych i zapewnienie im dostępności do leków (recepty, teleporady). W okresie zaostrzenia choroby, niezależnie od etiologii, należy intensyfikować leczenie zgodnie z dotychczasowymi zaleceniami, w tym — w razie wskazań klinicznych — włączyć większe dawki GKS wziewnych lub systemowych. W trakcie pandemii COVID-19 celowe może być unikanie podawania leków w postaci nebulizacji, zwłaszcza w szpitalach, ośrodkach opieki długoterminowej lub na szpitalnych oddziałach ratunkowych i w izbie przyjęć [119]. Należy dążyć do utrzymania dostępu do terapii biologicznej osobom dotkniętym ciężką astmą lub innymi chorobami alergicznymi (przewlekłą pokrzywką spontaniczną, atopowym zapaleniem skóry) [119–121].

W trakcie pandemii COVID-19 u osób z rozpoznanym alergicznym nieżytem błony śluzowej nosa należy utrzymać dotychczasowe leczenie, w tym donosowe GKS [119].

Podczas pandemii COVID-19 immunoterapia alergenowa drogą podskórną powinna być kontynuowana przez co najmniej trzy lata. Można rozważyć wydłużenie odstępów między podawaniem kolejnych dawek leku, a także czasowe zawieszenie jego stosowania i wznowienie w warunkach zapewniających bezpieczeństwo chorym oraz personelowi. Należy kontynuować immunoterapię drogą podjęzykową, zapewniając chorym dostęp do leku. Immunoterapię powinno się przerwać u chorych z objawami infekcji lub dodatnim wynikiem testu molekularnego/antygenowego w kierunku zakażenia wirusem SARS-CoV-2. W trakcie pandemii COVID-19 trzeba dążyć do utrzymania dostępności do kwalifikacji i kontynuacji immunoterapii jadami owadów ze względu na zagrożenie życia w przebiegu tej alergii [119, 120].

Jeśli po przebyciu COVID-19 u chorego, u którego wcześniej nie rozpoznano astmy ani jej nie podejrzewano, pojawiają się napadowe objawy, takie jak duszność, kaszel, pogorszenie tolerancji wysiłku, uczucie ucisku w klatce piersiowej, które w opinii lekarza mogą odpowiadać astmie oskrzelowej, jest to przede wszystkim wskazaniem do pogłębienia diagnostyki pulmonologicznej (spirometria z próbą rozkurczową,

test nadreaktywności oskrzeli z metacholiną, gazometria, dyfuzja dla tlenu węgla, D-dimery), a nie do włączenia wGKS (terapii empirycznej).

W trakcie pandemii COVID-19 dostęp do badań diagnostycznych, w tym spirometrii i innych badań czynnościowych, może być ograniczony do wybranych sytuacji klinicznych, zgodnie z zaleceniami PTChP dotyczącymi osób chorych lub podejrzanych o zachorowanie na COVID-19 [122]. Te ograniczenia nie dotyczą ozdrowieńców (zwłaszcza w ciągu pierwszych 3 miesięcy po przebyciu COVID-19), gdy ryzyko zakażenia personelu i innych chorych jest niewielkie, a większość chorych, którzy przebyli COVID-19, pozostaje w tym czasie pod opieką pneumonologów.

Rekomendacja 21.

U pacjentów z astmą oskrzelową, niezależnie od faktu przechorowania COVID-19, należy utrzymać dotychczasowe leczenie zgodnie ze standardami postępowania, w tym wGKS.

Rekomendacja 22.

W okresie pandemii COVID-19 u pacjentów z astmą oskrzelową w okresie zaostrzenia choroby, niezależnie od etiologii, należy zintensyfikować leczenie zgodnie ze standardami, w tym — w razie wskazań klinicznych — włączyć GKS systemowe.

Rekomendacja 23.

Nie zaleca się stosowania wGKS u osób niechorujących dotychczas na astmę oskrzelową, u których po przebyciu COVID 19 ujawniły się cechy nadreaktywności oskrzeli, takie jak duszność, kaszel, pogorszenie tolerancji wysiłku, uczucie ucisku w klatce piersiowej. Wystąpienie tych objawów jest przede wszystkim wskazaniem do pogłębienia diagnostyki pulmonologicznej (spirometria, gazometria, DL_{CO}, D-dimery).

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Wyniki większości dostępnych analiz świadczą o tym, że POChP i palenie papierosów są ważnymi czynnikami ryzyka zakażenia wirusem SARS-CoV-2 oraz ciężkiego przebiegu COVID-19 i konieczności intubacji, zwiększając też ryzyko zgonu z powodu tej choroby [114, 123]. Eksperti *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung*

Disease (GOLD) są zgodni, że w trakcie pandemii COVID-19 należy inicjować oraz kontynuować rozpoznawanie i leczenie POChP zgodnie z dotychczasowymi standardami [124]. Zalecenie to obejmuje także stosowanie wGKS ze wskazań klinicznych. Podczas zaostrzenia przebiegu POChP należy postępować zgodnie z dotychczasowymi standardami farmakoterapii, a leczenie może obejmować również krótkotrwałe (5–10-dniowe) stosowanie systemowych GKS, jeśli pojawią się wskazania kliniczne.

Rekomendacja 24.

W trakcie pandemii COVID-19 u chorych na POChP należy utrzymać dotychczasowe leczenie zgodnie ze standardami postępowania, w tym stosowanie wGKS.

Rekomendacja 25.

W okresie pandemii COVID-19 u chorych na POChP o zaostrzonym przebiegu, niezależnie od etiologii, należy zintensyfikować leczenie zgodnie ze standardami, jeśli pojawią się wskazania kliniczne — włączyć GKS systemowe.

Mukowiscydoza

Według brytyjskiego rejestru chorych na mukowiscydozę (CF, *cystic fibrosis*) i ośrodków na całym świecie, współpracujących w ramach projektu monitorowania, liczba chorujących na CF, u których rozpoznano COVID-19 (do 19 grudnia 2020 roku), jest stosunkowo niewielka i niewystarczająca do opracowania odrębnych rekomendacji. Od marca do grudnia 2020 roku na COVID-19 chorowało 128 osób z CF, z których 2 wymagały leczenia w szpitalu, a jedna zmarła. U większości chorych na CF COVID-19 przebiega łagodnie, jeśli jednak CF jest bardzo zaawansowana, przebieg choroby może być ciężki [125]. Podczas międzynarodowego badania epidemiologicznego zakażenie SARS-CoV-2 stwierdzono u 181 chorych na CF pochodzących z 19 krajów. Obraz chorobowy był podobny jak w populacji ogólnej, przy czym 11 chorych przyjęto na OIOM, a 7 zmarło. Niemal 50% chorych przebyło wcześniej przeszczepienie narządu. Za główne czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 u chorych na CF uznano cukrzycę, starszy wiek oraz poważne zaburzenia czynności płuc [126].

W zaleceniach postępowania w tej grupie chorych podkreślono znaczenie działań zapobiegawczych — przede wszystkim izolacji i właściwego żywienia [127].

Rak płuca i inne choroby nowotworowe (diagnostyka, leczenie)

Chorzy na raka płuca są grupą obciążoną dużym ryzykiem zakażenia SARS-CoV-2 i ciężkiego przebiegu COVID-19, często powodującego konieczność hospitalizacji, a nawet zgon [128]. Istotne znaczenie ma sam proces nowotworowy, leczenie upośledzające odporność (zwłaszcza chemioterapia stosowana w ciągu ostatnich 3 miesięcy oraz radioterapia), a także, co typowe dla tej grupy, podeszły wiek i współistnienie chorób przewlekłych, zwłaszcza układu krążenia oraz układu oddechowego. Wśród chorych na raka płuca zakażonych wirusem SARS-CoV-2 obserwuje się duże ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych [128].

Przebiecie COVID-19 nie jest przeciwwskazaniem do kontynuowania leczenia onkologicznego. Dopuszcza się wydłużenie odstępów czasowych między kolejnymi planowymi badaniami obrazowymi [129–131].

Zwrócono uwagę na możliwość sumowania toksycznego wpływu na tkankę płucną COVID-19 i leczenia onkologicznego. U chorych na raka płuca leczonych wcześniej systemowo i/lub poddanych radioterapii nie udokumentowano natomiast zwiększenia odsetka odległych powikłań COVID-19, zwłaszcza włóknienia śródmiąższowego płuc. Nie uzyskano również danych świadczących o większej toksyczności płucnej terapii przeciwnowotworowych (radioterapii, chemioterapii, immunoterapii, terapii ukierunkowanych molekularnie ani leczenia skojarzonego) stosowanych u ozdowieńców. Chorzy na raka płuca, którzy przebyli COVID-19 i kontynuują leczenie systemowe, wymagają jednak szczególnej czujności klinicznej i wnikliwej kontroli radiologicznej układu oddechowego. Dopuszcza się też wydłużenie odstępów czasowych między kolejnymi planowymi badaniami obrazowymi [129–131].

W diagnostyce różnicowej powikłań płucnych COVID-19, zwłaszcza pneumonitis, należy wykluczyć powikłania terapii przeciwnowotworowych, przede wszystkim inhibitorami punktów kontroli immunologicznej i inhibitorami kinaz, a także progresję lub pseudoprogresję raka płuca.

Rekomendacja 26.

Chorzy na raka płuca, którzy przebyli COVID-19, powinni kontynuować leczenie przeciwnowotworowe (systemowe, radioterapię lub leczenie skojarzone).

Rekomendacja 27.

Chorzy na raka płuca, którzy przebyli COVID-19 i kontynuują leczenie systemowe, radioterapię lub leczenie skojarzone, wymagają szczególnej czujności klinicznej i wnikliwej kontroli radiologicznej układu oddechowego. Dopuszcza się wydłużenie odstępów czasowych między kolejnymi planowymi badaniami obrazowymi.

**Śródmiąższowe choroby płuc
(diagnostyka, leczenie immunosupresyjne,
leczenie antyfibrotyczne)**

Pandemia SARS-CoV-2 spowodowała wiele trudności i ograniczeń w rutynowej diagnostyce i leczeniu osób cierpiących na choroby śródmiąższowe płuc. Bardzo często pacjenci są pozbawieni dostępu do ośrodków specjalistycznych. Wiele chorób śródmiąższowych cechuje się szybką progresją i niekorzystnym rokowaniem, często porównywalnym do chorób nowotworowych. Precyzyjne ustalenie rozpoznania pozwala na wczesne włączenie ukierunkowanego leczenia, a dzięki temu na poprawę rokowania. Opóźnienie lub zaniechanie diagnostyki zmian śródmiąższowych stwarza ryzyko nierozpoznania choroby nowotworowej lub infekcyjnej (np. gruźlicy, pneumocystodozy), które mogą przebiegać pod maską choroby śródmiąższowej.

Pojawiły się liczne kontrowersje związane z leczeniem antyfibrotycznym i immunosupresyjnym. Istnieją dowody wskazujące na zwiększone ryzyko ciężkiego przebiegu i zgonu wśród osób cierpiących na chorobę śródmiąższową płuc zakażonych SARS-CoV-2, zwłaszcza otyłych i ze znacznie upośledzoną czynnością płuc [132, 133]. Towarzystwa naukowe publikują zalecenia dotyczące postępowania z osobami dotkniętymi chorobami śródmiąższowymi płuc w dobie pandemii SARS-CoV-2 [134, 135]. Zdaniem ekspertów, zarówno one, jak i chorzy na sarkoidozę, powinni być traktowani jako obciążeni zwiększonym ryzykiem zakażenia i ciężkiego przebiegu COVID-19. U chorych na IPF przerwanie leczenia antyfibrotycznego zwiększa ryzyko progresji, wystąpienia nagłego zaostrzenia i zgonu. Leki antyfibrotyczne nie działają immunosupresyjnie, dlatego trzeba dołożyć wszelkich starań, by kontynuować ich stosowanie. Jeśli osoba dotknięta IPF zachoruje na COVID-19 w trakcie leczenia antyfibrotycznego, należy je kontynuować. Zakażenia wirusowe to potencjalny czynnik spustowy zaostrzenia przebiegu choroby. Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia z powodu braku możliwości stosowania

leków doustnie (u intubowanych), uszkodzenia wątroby lub niewydolności nerek w przebiegu infekcji SARS-CoV-2, leki antyfibrotyczne powinny się ponownie włączyć, gdy tylko okoliczności te ustąpią. Trzeba dążyć do zachowania ciągłości i płynności diagnostyki chorób śródmiąższowych, zwłaszcza u osób kierowanych z podejrzeniem IPF. Powinny w tym względzie obowiązywać zasady analogiczne do obowiązujących w chorobach nowotworowych, ponieważ rokowanie u chorych na IPF nieotrzymujących leków antyfibrotycznych jest gorsze niż rokowanie u chorych na choroby nowotworowe.

Osobom przyjmującym leki immunosupresyjne z powodu chorób śródmiąższowych należy zalecać stosowanie tych leków w minimalnych skutecznych dawkach. W razie zakażenia SARS-CoV-2 trzeba rozważyć czasowe odstawienie leku, zmniejszenie dawki lub czasową zamianę na doustny GKS w dawce nieprzekraczającej 20 mg w przeliczeniu na prednizon. U osób cierpiących na choroby śródmiąższowe płuc, które wymagają włączenia leczenia immunosupresyjnego *de novo*, należy uważnie ocenić wskazania do takiego leczenia oraz bilans potencjalnych korzyści i strat. Jeśli to możliwe (gdy przewidywane efekty leczenia są niepewne), należy wstrzymać się z leczeniem, kiedy jednak jest ono konieczne, rozpocząć od GKS w dawce nie większej niż 20 mg na dobę (w przeliczeniu na prednizon).

Rekomendacja 28.

Podczas pandemii chorzy na IPF powinni być kwalifikowani do leczenia preparatami antyfibrotycznymi.

Rekomendacja 29.

U chorych na IPF, u których doszło do zakażenia wirusem SARS-CoV-2, a także u chorych z powikłaniami płucnymi po przebytych COVID-19, należy kontynuować leczenie preparatami antyfibrotycznymi.

Rekomendacja 30.

Leczenie immunosupresyjne choroby śródmiąższowej płuc zwiększa ryzyko zachorowania i ciężkiego przebiegu COVID-19, jak również ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych w okresie rekonwalescencji. Z tego powodu decyzja o podjęciu leczenia *de novo* lub jego kontynuacji powinna uwzględniać bilans potencjalnych korzyści i zagrożeń z nim związanych.

Odrębności w populacji dzieci

Częstość objawowych zakażeń spowodowanych SARS-CoV-2, liczba hospitalizacji oraz śmiertelność wśród dzieci i młodzieży są mniejsze niż wśród dorosłych. Zaproponowano szereg hipotez tłumaczących to zjawisko, ale słuszności żadnej z nich nie potwierdzono jednoznacznie. Nie wyjaśniono też w pełni roli populacji dzieci w przenoszeniu zakażeń i dynamice szerzenia się pandemii [136].

Podobnie jak u dorosłych, głównym czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 jest wielochorobowość. Schorzenia współistniejące występowały u 86% dzieci przyjętych na OIOM w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie [137]. Były to przede wszystkim złożone zespoły wad wrodzonych, zaburzenia odporności, otyłość i cukrzyca [138]. Ciężkie śródmiąższowe zapalenia płuc występują u dzieci rzadko, a ich przebieg jest łagodniejszy niż u dorosłych. Mimo mniejszego zagrożenia hospitalizacją i zgonem z powodu zakażenia SARS-CoV-2 u dzieci, ryzyko to nadal jest około czterokrotnie większe niż podczas zakażeń spowodowanych wirusem grypy [139].

Poważnym powikłaniem zakażenia SARS-CoV-2 u dzieci jest wielonarządowy zespół zapalny (PIMS, *pediatric inflammatory multisystem syndrome*; również: MIS-C, *multisystem inflammatory syndrome in children*). Dzieci, które go przeżyły w ciągu 2–3 tygodni po wypisaniu ze szpitala powinny zostać objęte opieką zespołu wielospecjalistycznego, składającego się z pulmonologa, kardiologa i specjalisty chorób zakaźnych [140]. Chorym, u których rozpoznano zapalenie mięśnia sercowego zaleca się ograniczenie wysiłku i aktywności fizycznej [141].

SZCZEPIENIA OCHRONNE U CHORYCH PO PRZEBYTYM ZAPALENIU PŁUC COVID-19

Po wybuchu pandemii spowodowanej zakażeniem SARS-CoV-2 w wielu ośrodkach na świecie podjęto około 200 badań, mających na celu opracowanie szczepionki, a w 9 miesięcy po jej ogłoszeniu, na przełomie grudnia 2020 i stycznia 2021 roku, Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) na podstawie specjalnych regulacji Unii Europejskiej dopuściła do stosowania 2 szczepionki, opracowane przez firmy Pfizer-BioNTech oraz Moderna. Obie wykorzystują nanolipidowy system służący łatwemu przenoszeniu i zapobieganiu gwałtownej degradacji enzymatycznej informacyjnego materiału genetycznego szczepionki (mRNA, *messenger RNA*). Dla obu szczepionek czynnikiem stabilizującym jest glikol polietylenowy (PEG,

polyethylene glycol). 29 stycznia i 11 marca 2021 roku EMA zezwoliła na użycie kolejnych dwóch szczepionek opracowanych przez Astra-Zeneca oraz Janssen. Wektorem przenoszącym mRNA w obu przypadkach są adenowirusy. Zawierają one również pochodne PEG. Na początku maja 2021 roku w procesie oceny EMA znajdowały się jeszcze 3 szczepionki, w tym rosyjska.

Szczepienia przeciw chorobom zakaźnym stwarzają ryzyko wystąpienia miejscowych i uogólnionych reakcji poszczepiennych. Ryzyko wystąpienia anafilaksji ocenia się na 1/mln. W następstwie rozpoczęcia masowych szczepień w Wielkiej Brytanii 7 grudnia 2020 roku, a w Stanach Zjednoczonych 14 grudnia 2020 roku, zaobserwowano kilka przypadków reakcji anafilaktycznej po zastosowaniu szczepionki Pfizer-BioNTech. Częstość reakcji anafilaktycznych po szczepieniu 9 943 247 osób preparatem Pfizer-BioNTech i 7 581 429 osób preparatem Moderna oceniono odpowiednio na 4,7/mln oraz 2,5/mln. Czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia poważnych reakcji poszczepiennych jest PEG-2000, stosowany w celu stabilizacji nanolipidowych koniugatów w preparatach Pfizer-BioNTech i Moderna. Przygotowywane szczepionki, których wektorem jest adenowirus, w swoim składzie również mają substancje o strukturze zbliżonej do PEG (polisorbata 80). Do czasu zakończenia dalszych badań *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) zaleca się powstrzymanie się od podawania tych szczepionek osobom, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna po zastosowaniu składowych szczepionek mRNA SARS-CoV-2 (PEG-2000 i polisorbata 80) [142]. W przypadku szczepionek AstraZeneca i Janssen opisano także rzadkie powikłania zatorowo-zakrzepowe, mogące mieć związek ze szczepieniami. EMA dwukrotnie przeprowadziła ponowną ocenę ryzyka ich stosowania i nie zmieniła pozytywnej oceny co do ich bezpieczeństwa.

Rekomendacja 31.

Osoby po przechorowaniu COVID-19 powinny być szczepione preparatem przeciw COVID-19 zgodnie z obowiązującym schematem szczepień, jeśli nie ma przeciwwskazań.

Rekomendacja 32.

U osób, które przeżyły COVID-19, szczepienia inne niż przeciw COVID-19 powinny być wykonywane zgodnie z zaleceniami, podobnie jak u pozostałych osób.

Podziękowania

Autorzy pragną podziękować firmie Proper Medical Writing oraz Quality Audit House za pomoc w opracowaniu niniejszego doniesienia.

Konflikt interesów

Nie zgłoszono.

Finansowanie

Grant naukowy na potrzeby powstania doniesienia pt. „Stanowisko Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczące leczenia powikłań płucnych u chorych po przebytych zakażeniu SARS-CoV-2” przekazała firma LEK-AM. Firma LEK-AM nie była zaangażowana w powstawanie opracowania na żadnym jego etapie, a zwłaszcza nie uczestniczyła w projektowaniu badania, gromadzeniu, analizie i interpretacji danych, opracowaniu tekstu, jak również w podejmowaniu decyzji dotyczącej publikacji opracowania.

Piśmiennictwo:

- National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (Dostęp: 19.05.2021).
- Patell R, Bogue T, Koshy A, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood*. 2020; 136(11): 1342–1346, doi: [10.1182/blood.2020007938](https://doi.org/10.1182/blood.2020007938), indexed in Pubmed: [32766883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32766883/).
- George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(8): 807–815, doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3), indexed in Pubmed: [32422178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32422178/).
- Fraser E. Long term respiratory complications of covid-19. *BMJ*. 2020; 370: m3001, doi: [10.1136/bmj.m3001](https://doi.org/10.1136/bmj.m3001), indexed in Pubmed: [32747332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32747332/).
- Bagnato S, Boccagni C, Marino G, et al. Critical illness myopathy after COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020; 99: 276–278, doi: [10.1016/j.ijid.2020.07.072](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.072), indexed in Pubmed: [32763444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32763444/).
- George PM, Barratt SL, Condliffe R, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax*. 2020; 75(11): 1009–1016, doi: [10.1136/thoraxjnl-2020-215314](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215314), indexed in Pubmed: [32839287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32839287/).
- Rice T, Rubinson L, Uyeki T, et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States*. *Crit Care Med*. 2012; 40(5): 1487–1498, doi: [10.1097/ccm.0b013e3182416f23](https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e3182416f23), indexed in Pubmed: [22511131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22511131/).
- Shah NS, Greenberg JA, McNulty MC, et al. Bacterial and viral co-infections complicating severe influenza: Incidence and impact among 507 U.S. patients, 2013–14. *J Clin Virol*. 2016; 80: 12–19, doi: [10.1016/j.jcv.2016.04.008](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.04.008), indexed in Pubmed: [27130980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27130980/).
- Klein EY, Monteforte B, Gupta A, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016; 10(5): 394–403, doi: [10.1111/irv.12398](https://doi.org/10.1111/irv.12398), indexed in Pubmed: [27232677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27232677/).
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223): 507–513, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7), indexed in Pubmed: [32007143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007143/).
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323(11): 1061–1069, doi: [10.1001/jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585), indexed in Pubmed: [32031570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32031570/).
- Sieswerda E, de Boer MGJ, Bonten MMJ, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 — an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27(1): 61–66, doi: [10.1016/j.cmi.2020.09.041](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.041), indexed in Pubmed: [33010444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010444/).
- Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26(12): 1622–1629, doi: [10.1016/j.cmi.2020.07.016](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016), indexed in Pubmed: [32711058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32711058/).
- Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. <http://antybiotyki.edu.pl/> (Dostęp: 19.05.2021).
- Hari LP, North CM, Shih AR, et al. Lung histopathology in coronavirus disease 2019 as compared with severe acute respiratory syndrome and H1N1 influenza: a systematic review. *Chest*. 2021; 159(1): 73–84, doi: [10.1016/j.chest.2020.09.259](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.259), indexed in Pubmed: [33038391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33038391/).
- Cai Y, Hao Z, Gao Y, et al. Coronavirus disease 2019 in the perioperative period of lung resection: a brief report from a single thoracic surgery department in Wuhan, People's Republic of China. *J Thorac Oncol*. 2020; 15(6): 1065–1072, doi: [10.1016/j.jtho.2020.04.003](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.04.003), indexed in Pubmed: [32289516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32289516/).
- Çınar HN, İnce Ö, Çelik B, et al. Clinical course of COVID-19 pneumonia in a patient undergoing pneumonectomy and pathology findings during the incubation period. *Swiss Med Wkly*. 2020; 150: w20302, doi: [10.4414/sm.w.2020.20302](https://doi.org/10.4414/sm.w.2020.20302), indexed in Pubmed: [32580215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32580215/).
- Cordier JF. Update on cryptogenic organising pneumonia (idiopathic bronchiolitis obliterans organising pneumonia). *Swiss Med Wkly*. 2002; 132(41–42): 588–591, doi: [2002/41/smw-10015](https://doi.org/10.1016/S1473-0501(02)00015-1), indexed in Pubmed: [12571758](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12571758/).
- Basarakodu KR, Aronow WS, Nair CK, et al. Differences in treatment and in outcomes between idiopathic and secondary forms of organizing pneumonia. *Am J Ther*. 2007; 14(5): 422–426, doi: [10.1097/01.pap.0000249905.63211.a1](https://doi.org/10.1097/01.pap.0000249905.63211.a1), indexed in Pubmed: [17890928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17890928/).
- Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(8): 693–704, doi: [10.1056/NEJMoa2021436](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436), indexed in Pubmed: [32678530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32678530/).
- Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, et al. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. *Wien Klin Wochenschr*. 2021; 133(7–8): 303–311, doi: [10.1007/s00508-020-01805-8](https://doi.org/10.1007/s00508-020-01805-8).
- Ramiro S, Mostard RLM, Magro-Checa C, et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79(9): 1143–1151, doi: [10.1136/annrheumdis-2020-218479](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218479), indexed in Pubmed: [32719045](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32719045/).
- Gálvez-Romero JL, Palmeros-Rojas O, Real-Ramírez FA, et al. Cyclosporine A plus low-dose steroid treatment in COVID-19 improves clinical outcomes in patients with moderate to severe disease: a pilot study. *J Intern Med*. 2021; 289(6): 906–920, doi: [10.1111/joim.13223](https://doi.org/10.1111/joim.13223), indexed in Pubmed: [33274479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33274479/).
- Kory P, Kanne JP. SARS-CoV-2 organising pneumonia: „Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19?”. *BMJ Open Respir Res*. 2020; 7(1): e000724, doi: [10.1136/bmjresp-2020-000724](https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000724), indexed in Pubmed: [32963028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32963028/).
- Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, et al. Persistent post-COVID-19 interstitial lung disease. An observational study of corticosteroid treatment. *Ann Am Thorac Soc*. 2021; 18(5): 799–806, doi: [10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC), indexed in Pubmed: [33433263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33433263/).
- Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin*

- Chem Lab Med. 2020; 58(7): 1116–1120, doi: [10.1515/cclm-2020-0188](https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188), indexed in Pubmed: [32172226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32172226/).
27. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(18): 2352–2371, doi: [10.1016/j.jacc.2020.03.031](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031), indexed in Pubmed: [32201335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32201335/).
 28. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18): 1708–1720, doi: [10.1056/NEJMoa2002032](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032), indexed in Pubmed: [32109013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109013/).
 29. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(5): 1094–1099, doi: [10.1111/jth.14817](https://doi.org/10.1111/jth.14817), indexed in Pubmed: [32220112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220112/).
 30. Nopp S, Moik F, Jilma B, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 [Epub ahead of print]; 4(7): 1178–1191, doi: [10.1002/rth2.12439](https://doi.org/10.1002/rth2.12439), indexed in Pubmed: [33043231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33043231/).
 31. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. ARTEMIS Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2006; 332(7537): 325–329, doi: [10.1136/bmj.38733.466748.7C](https://doi.org/10.1136/bmj.38733.466748.7C), indexed in Pubmed: [16439370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16439370/).
 32. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, et al. PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004; 110(7): 874–879, doi: [10.1161/01.CIR.0000138928.83266.24](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000138928.83266.24), indexed in Pubmed: [15289368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15289368/).
 33. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in medical patients with enoxaparin study group. *N Engl J Med*. 1999; 341(11): 793–800, doi: [10.1056/NEJM199909093411103](https://doi.org/10.1056/NEJM199909093411103), indexed in Pubmed: [10477777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10477777/).
 34. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, et al. Nadropanin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161(4): 1109–1114, doi: [10.1164/ajrccm.161.4.9807025](https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.4.9807025), indexed in Pubmed: [10764298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10764298/).
 35. Cook D, Meade M, Guyatt G, et al. PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2011; 364(14): 1305–1314, doi: [10.1056/NEJMoa1014475](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014475), indexed in Pubmed: [21417952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21417952/).
 36. Shorr AF, Williams MD. Venous thromboembolism in critically ill patients. Observations from a randomized trial in sepsis. *Thromb Haemost*. 2009; 101(1): 139–144, indexed in Pubmed: [19132200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19132200/).
 37. Kaplan D, Casper TC, Elliott CG, et al. VTE incidence and risk factors in patients with severe sepsis and septic shock. *Chest*. 2015; 148(5): 1224–1230, doi: [10.1378/chest.15-0287](https://doi.org/10.1378/chest.15-0287), indexed in Pubmed: [26111103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26111103/).
 38. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in non-surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012; 141(2 Suppl): e195S–e226S, doi: [10.1378/chest.11-2296](https://doi.org/10.1378/chest.11-2296), indexed in Pubmed: [22315261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315261/).
 39. American Society of Hematology. Should DOACs, LMWH, UFH, fondaparinux, argatroban, or bivalirudin at intermediate-intensity or therapeutic-intensity vs. prophylactic intensity be used for patients with COVID-19 related critical illness who do not have suspected or confirmed VTE? <https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/3CQ7J0SWt58> (Dostęp: 19.05.2021).
 40. Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood*. 2020; 136(11): 1347–1350, doi: [10.1182/blood.202008086](https://doi.org/10.1182/blood.202008086), indexed in Pubmed: [32746455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32746455/).
 41. Engelen MM, Vanassche T, Balthazar T, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients discharged after COVID-19 hospitalisation. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020; 4(Suppl 1): <https://abstracts.isth.org/abstract/incidence-of-venous-thromboembolism-in-patients-discharged-after-covid-19-hospitalisation/>.
 42. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(1): 122–124, doi: [10.1016/j.jacc.2020.05.001](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001), indexed in Pubmed: [32387623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387623/).
 43. Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: a randomized phase II clinical trial (HESA-COVID). *Thromb Res*. 2020; 196: 359–366, doi: [10.1016/j.thromres.2020.09.026](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.026), indexed in Pubmed: [32977137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32977137/).
 44. Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 50(1): 72–81, doi: [10.1007/s11239-020-02138-z](https://doi.org/10.1007/s11239-020-02138-z), indexed in Pubmed: [32440883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32440883/).
 45. American Society of Hematology. ASH guidelines on use of anticoagulation in patients with COVID-19. <https://www.hematology.org/education/clinicians/guidelines-and-quality-care/clinical-practice-guidelines/venous-thromboembolism-guidelines/ash-guidelines-on-use-of-anticoagulation-in-patients-with-covid-19> (Dostęp: 19.05.2021).
 46. Royal College of Physicians. Clinical guide for the prevention, detection and management of thromboembolic disease in patients with COVID-19. <https://icmanaesthesiacovid-19.org/clinical-guide-prevention-detection-and-management-of-vte-in-patients-with-covid-19> (Dostęp: 19.05.2021).
 47. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. 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(8): 1859–1865, doi: [10.1111/jth.14929](https://doi.org/10.1111/jth.14929), indexed in Pubmed: [32459046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459046/).
 48. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2020; 158(3): 1143–1163, doi: [10.1016/j.chest.2020.05.559](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559), indexed in Pubmed: [32502594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32502594/).
 49. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(5): 1023–1026, doi: [10.1111/jth.14810](https://doi.org/10.1111/jth.14810), indexed in Pubmed: [32338827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32338827/).
 50. Marietta M, Ageno W, Artoni A, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST). *Blood Transfus*. 2020; 18(3): 167–169, doi: [10.2450/2020.0083-20](https://doi.org/10.2450/2020.0083-20), indexed in Pubmed: [32281926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32281926/).
 51. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATAF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. 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(23): 2950–2973, doi: [10.1016/j.jacc.2020.04.031](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031), indexed in Pubmed: [32311448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32311448/).
 52. American Society of Hematology. COVID-19 and VTE-anticoagulation: frequently asked questions. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation> (Dostęp: 19.05.2021).
 53. Iba T, Di Nisio M, Levy JH, et al. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. 2017; 7(9): e017046, doi: [10.1136/bmjopen-2017-017046](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017046), indexed in Pubmed: [28963294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28963294/).
 54. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, et al. Modified IMPROVE VTE risk score and elevated d-dimer identify a high veno-

- us thromboembolism risk in acutely ill medical population for extended thromboprophylaxis. *TH Open*. 2020; 4(1): e59–e65, doi: [10.1055/s-0040-1705137](https://doi.org/10.1055/s-0040-1705137), indexed in Pubmed: [32190813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32190813/).
55. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al. APEX Investigators. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2016; 375(6): 534–544, doi: [10.1056/NEJMoa1601747](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601747), indexed in Pubmed: [27232649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27232649/).
 56. Chaney JC, Jones K, Grathwohl K, et al. Implementation of an oxygen therapy clinic to manage users of long-term oxygen therapy. *Chest*. 2002; 122(5): 1661–1667, doi: [10.1378/chest.122.5.1661](https://doi.org/10.1378/chest.122.5.1661), indexed in Pubmed: [12426268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12426268/).
 57. Oba Y, Salzman GA, Willsie SK. Reevaluation of continuous oxygen therapy after initial prescription in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care*. 2000; 45(4): 401–406, indexed in Pubmed: [10780035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10780035/).
 58. Eaton T, Rudkin S, Garrett JE. The clinical utility of arterialized earlobe capillary blood in the assessment of patients for long-term oxygen therapy. *Respir Med*. 2001; 95(8): 655–660, doi: [10.1053/rmed.2001.1118](https://doi.org/10.1053/rmed.2001.1118), indexed in Pubmed: [11530953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11530953/).
 59. Levi-Valensi P, Weitzenblum E, Pedinielli JL, et al. Three-month follow-up of arterial blood gas determinations in candidates for long-term oxygen therapy. A multicentric study. *Am Rev Respir Dis*. 1986; 133(4): 547–551, doi: [10.1164/arrd.1986.133.4.547](https://doi.org/10.1164/arrd.1986.133.4.547), indexed in Pubmed: [3083740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3083740/).
 60. Das KM, Lee EY, Singh R, et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imaging*. 2017; 27(3): 342–349, doi: [10.4103/ijri.IJRI_469_16](https://doi.org/10.4103/ijri.IJRI_469_16), indexed in Pubmed: [29089687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29089687/).
 61. Zhang P, Li J, Liu H, et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res*. 2020; 8: 8, doi: [10.1038/s41413-020-0084-5](https://doi.org/10.1038/s41413-020-0084-5), indexed in Pubmed: [32128276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32128276/).
 62. Carda S, Invernizzi M, Bavikatte G, et al. The role of physical and rehabilitation medicine in the COVID-19 pandemic: the clinician's view. *Ann Phys Rehabil Med*. 2020; 63(6): 554–556, doi: [10.1016/j.rehab.2020.04.001](https://doi.org/10.1016/j.rehab.2020.04.001), indexed in Pubmed: [32315802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32315802/).
 63. Zhao YM, Shang YM, Song WB, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EclinicalMedicine*. 2020; 25: 100463, doi: [10.1016/j.eclinm.2020.100463](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100463), indexed in Pubmed: [32838236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32838236/).
 64. Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*. 2020; 55(6): 2001217, doi: [10.1183/13993003.01217-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.01217-2020), indexed in Pubmed: [32381497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32381497/).
 65. Guler SA, Ebner L, Aubry-Beigelman C, et al. Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur Respir J*. 2021; 57(4): 2003690, doi: [10.1183/13993003.03690-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.03690-2020), indexed in Pubmed: [33419891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33419891/).
 66. Bellan M, Soddu D, Balbo PE, et al. Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(1): e2036142, doi: [10.1001/jamanetworkopen.2020.36142](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.36142), indexed in Pubmed: [33502487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33502487/).
 67. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397(10270): 220–232, doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32656-8), indexed in Pubmed: [33428867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33428867/).
 68. Ekbohm E, Frithiof R, Emilsson Ö, et al. Impaired diffusing capacity for carbon monoxide is common in critically ill Covid-19 patients at four months post-discharge. *Respir Med*. 2021; 182: 106394, doi: [10.1016/j.rmed.2021.106394](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106394), indexed in Pubmed: [33901787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33901787/).
 69. Stylemans D, Smet J, Hanon S, et al. Evolution of lung function and chest CT 6 months after COVID-19 pneumonia: real-life data from a Belgian University Hospital. *Respir Med*. 2021; 182: 106421, doi: [10.1016/j.rmed.2021.106421](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106421), indexed in Pubmed: [33901788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33901788/).
 70. Ordinola Navarro A, Cervantes-Bojalil J, Cobos Quevedo OJ, et al. Decreased quality of life and spirometric alterations even after mild-moderate COVID-19. *Respir Med*. 2021; 181: 106391, doi: [10.1016/j.rmed.2021.106391](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106391), indexed in Pubmed: [33865161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33865161/).
 71. Rooney S, Webster A, Paul L. Systematic review of changes and recovery in physical function and fitness after severe acute respiratory syndrome-related coronavirus infection: implications for COVID-19 rehabilitation. *Phys Ther*. 2020; 100(10): 1717–1729, doi: [10.1093/ptj/pzaa129](https://doi.org/10.1093/ptj/pzaa129), indexed in Pubmed: [32737507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32737507/).
 72. Lau HMC, Ng GYF, Jones AYM, et al. A randomised controlled trial of the effectiveness of an exercise training program in patients recovering from severe acute respiratory syndrome. *Aust J Physiother*. 2005; 51(4): 213–219, doi: [10.1016/s0004-9514\(05\)70002-7](https://doi.org/10.1016/s0004-9514(05)70002-7), indexed in Pubmed: [16321128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16321128/).
 73. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, et al. COVID-19: interim guidance on rehabilitation in the hospital and post-hospital phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated international task force. *Eur Respir J*. 2020 [Epub ahead of print]; 56(6): 2002197, doi: [10.1183/13993003.02197-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.02197-2020), indexed in Pubmed: [32817258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32817258/).
 74. Spielmanns M, Pekacka-Egli AM, Schoendorf S, et al. Effects of a comprehensive pulmonary rehabilitation in severe post-covid-19 patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(5): 2695, doi: [10.3390/ijerph18052695](https://doi.org/10.3390/ijerph18052695), indexed in Pubmed: [33800094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33800094/).
 75. Al Chikhanie Y, Veale D, Schoeffler M, et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COVID-19 respiratory failure patients post-ICU. *Respir Physiol Neurobiol*. 2021; 287: 103639, doi: [10.1016/j.resp.2021.103639](https://doi.org/10.1016/j.resp.2021.103639), indexed in Pubmed: [33588090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33588090/).
 76. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med*. 2020; 54(16): 949–959, doi: [10.1136/bjsports-2020-102596](https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102596), indexed in Pubmed: [32475821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32475821/).
 77. Wade DT. Rehabilitation after COVID-19: an evidence-based approach. *Clin Med (Lond)*. 2020; 20(4): 359–365, doi: [10.7861/clinmed.2020-0353](https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0353), indexed in Pubmed: [32518105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32518105/).
 78. Zhao HM, Xie YX, Wang C, et al. Chinese Association of Rehabilitation Medicine; Respiratory Rehabilitation Committee of Chinese Association of Rehabilitation Medicine; Cardiopulmonary Rehabilitation Group of Chinese Society of Physical Medicine and Rehabilitation. Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with coronavirus disease 2019. *Chin Med J (Engl)*. 2020; 133(13): 1595–1602, doi: [10.1097/CM9.0000000000000848](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000848), indexed in Pubmed: [32251002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251002/).
 79. Vitacca M, Carone M, Clini EM, et al. ITS - AIPO, the ARIR and the SIP/IRS. Joint statement on the role of respiratory rehabilitation in the COVID-19 crisis: the Italian position paper. *Respiration*. 2020; 99(6): 493–499, doi: [10.1159/000508399](https://doi.org/10.1159/000508399), indexed in Pubmed: [32428909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32428909/).
 80. Delivering rehabilitation to patients surviving COVID-19 using an adapted pulmonary rehabilitation approach — BTS guidance. V1.1 16 September 2020. <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/quality-improvement/covid-19/pulmonary-rehabilitation-for-covid-19-patients/> (Dostęp: 19.05.2021).
 81. Glöckl R, Buhr-Schinner H, Koczulla AR, et al. Recommendations from the German Respiratory Society for pulmonary rehabilitation in patients with COVID-19 [article in German]. *Pneumologie*. 2020; 74(8): 496–504, doi: [10.1055/a-1193-9315](https://doi.org/10.1055/a-1193-9315), indexed in Pubmed: [32583378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32583378/).
 82. Pan American Health Organization. Rehabilitation considerations during the COVID-19 outbreak. https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52035/NMHMHCVID19200010_eng.pdf?sequence=6&isAllowed=y (Dostęp: 19.05.2021).
 83. National Institute for Health and Care Excellence. Rehabilitation after critical illness in adults 2009. NICE guideline [NG83]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg83> (Dostęp: 19.05.2021).
 84. Kurtaiş Aytür Y, Köseoğlu BF, Özyemişçi Taşkıran Ö, et al. Pulmonary rehabilitation principles in SARS-COV-2 infec-

- tion (COVID-19): a guideline for the acute and subacute rehabilitation. *Turk J Phys Med Rehabil.* 2020; 66(2): 104–120, doi: [10.5606/tftrd.2020.6444](https://doi.org/10.5606/tftrd.2020.6444), indexed in Pubmed: [32760887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32760887/).
85. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, et al. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7): 831–840, doi: [10.1001/jama-cardio.2020.1286](https://doi.org/10.1001/jama-cardio.2020.1286), indexed in Pubmed: [32219363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219363/).
 86. Celli B, Fabbri LM. Urgent need of a management plan for survivors of COVID-19. *Eur Respir J.* 2020; 55(4): 2000764, doi: [10.1183/13993003.00764-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.00764-2020), indexed in Pubmed: [32217657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217657/).
 87. World Health Organization. Regional Office for Europe. Wsparcie w samodzielnej rehabilitacji po przebyciu choroby związanej z COVID-19. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333818/WHO-EURO-2020-855-40590-54773-pl.pdf> (Dostęp: 19.05.2021).
 88. Ochman M, Jastrzębski D, Wojarski J. Przeszczepianie płuc oraz serca i płuc. In: Szczeklik A, Gajewski P. ed. *Interna Szczeklika* 2020. Medycyna Praktyczna, Kraków 2020.
 89. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383(25): 2451–2460, doi: [10.1056/NEJMcp2009575](https://doi.org/10.1056/NEJMcp2009575), indexed in Pubmed: [32412710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412710/).
 90. Bharat A, Querrey M, Markov NS, et al. Lung transplantation for patients with severe COVID-19. *Sci Transl Med.* 2020; 12(574): eabe4282, doi: [10.1126/scitranslmed.abe4282](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abe4282), indexed in Pubmed: [33257409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33257409/).
 91. Molnar MZ, Bhalla A, Azhar A, et al. STOP-COVID Investigators. Outcomes of critically ill solid organ transplant patients with COVID-19 in the United States. *Am J Transplant.* 2020; 20(11): 3061–3071, doi: [10.1111/ajt.16280](https://doi.org/10.1111/ajt.16280), indexed in Pubmed: [32844546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32844546/).
 92. Halpern SE, Olaso DG, Krischak MK, et al. Lung transplantation during the COVID-19 pandemic: safely navigating the new „normal”. *Am J Transplant.* 2020; 20(11): 3094–3105, doi: [10.1111/ajt.16304](https://doi.org/10.1111/ajt.16304), indexed in Pubmed: [32894641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32894641/).
 93. Stącel T, Nęcki M, Antończyk R, et al. Effectiveness of lung transplantation in patients with interstitial lung diseases. *Transplant Proc.* 2020; 52(7): 2143–2148, doi: [10.1016/j.transproceed.2020.03.050](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.03.050), indexed in Pubmed: [32571712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32571712/).
 94. Czajkowska-Malinowska M, Kania A, Kuca PJ, et al. Treatment of acute respiratory failure in the course of COVID-19. Practical hints from the expert panel of the Assembly of Intensive Care and Rehabilitation of the Polish Respiratory Society. *Adv Respir Med.* 2020; 88(3): 245–266, doi: [10.5603/ARM.2020.0109](https://doi.org/10.5603/ARM.2020.0109), indexed in Pubmed: [32706108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32706108/).
 95. Klinger M. Przeszczepy narządowe w okresie epidemii COVID-19. *Forum Nefrol.* 2020; 13(2): 93–97.
 96. Stącel T, Urlik M, Antończyk R, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: first Polish experience. *Transplant Proc.* 2020; 52(7): 2110–2112, doi: [10.1016/j.transproceed.2020.02.114](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.02.114), indexed in Pubmed: [32241635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32241635/).
 97. Vitiello A, Pelliccia C, Ferrara F. COVID-19 Patients with Pulmonary Fibrotic Tissue: Clinical Pharmacological Rational of Antifibrotic Therapy. *SN Compr Clin Med.* 2020; 2(10): 1709–1712, doi: [10.1007/s42399-020-00487-7](https://doi.org/10.1007/s42399-020-00487-7).
 98. Jenkins G. Demystifying pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020; 319(3): L554–L559, doi: [10.1152/ajplung.00365.2020](https://doi.org/10.1152/ajplung.00365.2020), indexed in Pubmed: [32755321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32755321/).
 99. Richeldi L, du Bois RM. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: the CAPACITY program. *Expert Rev Respir Med.* 2011; 5(4): 473–481, doi: [10.1586/ers.11.52](https://doi.org/10.1586/ers.11.52), indexed in Pubmed: [21859266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21859266/).
 100. Du Y, Zhu P, Wang X, et al. Pirfenidone alleviates lipopolysaccharide-induced lung injury by accentuating BAP31 regulation of ER stress and mitochondrial injury. *J Autoimmun.* 2020; 112: 102464, doi: [10.1016/j.jaut.2020.102464](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102464), indexed in Pubmed: [32381456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32381456/).
 101. Wollin L, Distler JHW, Redente EF, et al. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J.* 2019; 54(3): 1900161, doi: [10.1183/13993003.00161-2019](https://doi.org/10.1183/13993003.00161-2019), indexed in Pubmed: [31285305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31285305/).
 102. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir Med.* 2016; 113: 74–79, doi: [10.1016/j.rmed.2016.02.001](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.02.001), indexed in Pubmed: [26915984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26915984/).
 103. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. SENSISCIS Trial Investigators. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2019; 380(26): 2518–2528, doi: [10.1056/NEJMoa1903076](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903076), indexed in Pubmed: [31112379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31112379/).
 104. National Institute of Health, U.S. National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/> (Dostęp: 19.05.2021).
 105. Wang Y, Dong C, Hu Y, et al. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: a longitudinal study. *Radiology.* 2020; 296(2): E55–E64, doi: [10.1148/radiol.2020200843](https://doi.org/10.1148/radiol.2020200843), indexed in Pubmed: [32191587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32191587/).
 106. Hui DS, Joynt GM, Wong KT, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax.* 2005; 60(5): 401–409, doi: [10.1136/thx.2004.030205](https://doi.org/10.1136/thx.2004.030205), indexed in Pubmed: [15860716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15860716/).
 107. Larici AR, Cicchetti G, Marano R, et al. Multimodality imaging of COVID-19 pneumonia: from diagnosis to follow-up. A comprehensive review. *Eur J Radiol.* 2020; 131: 109217, doi: [10.1016/j.ejrad.2020.109217](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109217), indexed in Pubmed: [32861174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32861174/).
 108. Liu C, Ye L, Xia R, et al. Chest computed tomography and clinical follow-up of discharged patients with COVID-19 in Wenzhou City, Zhejiang, China. *Ann Am Thorac Soc.* 2020; 17(10): 1231–1237, doi: [10.1513/AnnalsATS.202004-324OC](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202004-324OC), indexed in Pubmed: [32692945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32692945/).
 109. Zheng Z, Yao Z, Wu K, et al. Patient follow-up after discharge after COVID-19 pneumonia: considerations for infectious control. *J Med Virol.* 2020; 92(11): 2412–2419, doi: [10.1002/jmv.25994](https://doi.org/10.1002/jmv.25994), indexed in Pubmed: [32383776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32383776/).
 110. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. NICE guideline [NG158]. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG158> (Dostęp: 19.05.2021).
 111. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146(1): 110–118, doi: [10.1016/j.jaci.2020.04.006](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006), indexed in Pubmed: [32294485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32294485/).
 112. Du H, Dong X, Zhang JJ, et al. Clinical characteristics of 182 pediatric COVID-19 patients with different severities and allergic status. *Allergy.* 2021; 76(2): 510–532, doi: [10.1111/all.14452](https://doi.org/10.1111/all.14452), indexed in Pubmed: [32524611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32524611/).
 113. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, et al. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med.* 2020; 8(5): 436–438, doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30167-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30167-3), indexed in Pubmed: [32251625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251625/).
 114. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020; 584(7821): 430–436, doi: [10.1038/s41586-020-2521-4](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4), indexed in Pubmed: [32640463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32640463/).
 115. Riggioni C, Comberiat P, Giovannini M, et al. A compendium answering 150 questions on COVID-19 and SARS-CoV-2. *Allergy.* 2020; 75(10): 2503–2541, doi: [10.1111/all.14449](https://doi.org/10.1111/all.14449), indexed in Pubmed: [32535955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32535955/).
 116. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19-related genes in sputum cells in asthma. Relationship to demographic features and corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 202(1): 83–90, doi: [10.1164/rccm.202003-0821OC](https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0821OC), indexed in Pubmed: [32348692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32348692/).
 117. Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations — a GA² LEN-DARE systematic review. *Allergy.* 2011; 66(4): 458–468, doi: [10.1111/j.1398-9995.2010.02505.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02505.x), indexed in Pubmed: [21087215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21087215/).
 118. Global Initiative for Asthma. GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Interim guidance about COVID-19 and asthma. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/12/GINA-interim-guidance-on-COVID-19-and-asthma-20_12_20.pdf (Dostęp: 19.05.2021).
 119. Kowalski ML, Bartuzi Z, Bręborowicz A, et al. Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologiczne-

- go w sprawie postępowania u chorych na astmę i choroby alergiczne w okresie pandemii SARS-CoV-2. Aktualizacja 01.06.2020. <https://www.pta.med.pl/wp-content/uploads/PTA-COVI19-Stanowisko-update-02.06.2020.pdf> (Dostęp: 19.05.2021).
120. Jahnz-Różyk K. Stanowisko Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii w sprawie prowadzenia swoistej immunoterapii alergenowej oraz leczenia biologicznego astmy ciężkiej w okresie epidemii COVID-19. <https://www.mp.pl/alergologia/aktualnosci/230225.stanowisko-konsultanta-krajowego-w-dziedzinie-alergologii> (Dostęp: 19.05.2021).
 121. Bousquet J, Jutel M, Akdis CA, et al. ARIA-EAACI statement on asthma and COVID-19 (June 2, 2020). *Allergy*. 2021; 76(3): 689–697, doi: [10.1111/all.14471](https://doi.org/10.1111/all.14471), indexed in Pubmed: [32588922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32588922/).
 122. Franczuk M, Przybyłowski T, Czajkowska-Malinowska M, et al. Badanie spirometryczne w czasie pandemii COVID-19 wywołanej wirusem SARS-CoV-2. Praktyczne wskazówki Sekcji Fizjopatologii Oddychania Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc. <http://ptchp.org/content/uploads/2020/09/Badanie-spirometryczne-w-czasie-pandemii-COVID-19-wywo%C5%82anej-wirusem-SARS-CoV-2.pdf> (Dostęp: 19.05.2021).
 123. Sanchez-Ramirez DC, Mackey D. Underlying respiratory diseases, specifically COPD, and smoking are associated with severe COVID-19 outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2020; 171: 106096, doi: [10.1016/j.rmed.2020.106096](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106096), indexed in Pubmed: [32763754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32763754/).
 124. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD COVID-19 Guidance. <https://goldcopd.org/gold-covid-19-guidance/> (Dostęp: 19.05.2021).
 125. Cystic Fibrosis Trust. Coronavirus and cystic fibrosis. <https://www.cysticfibrosis.org.uk/life-with-cystic-fibrosis/coronavirus/updates-and-faqs> (Dostęp: 19.05.2021).
 126. McClenaghan E, Cosgriff R, Brownlee K, et al. Global Registry Harmonization Group. The global impact of SARS-CoV-2 in 181 people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2020; 19(6): 868–871, doi: [10.1016/j.jcf.2020.10.003](https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.10.003), indexed in Pubmed: [33183965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33183965/).
 127. Colombo C, Burgel PR, Gartner S, et al. Impact of COVID-19 on people with cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(5): e35–e36, doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30177-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30177-6), indexed in Pubmed: [32304639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32304639/).
 128. Yang L, Chai P, Yu J, et al. Effects of cancer on patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 63,019 participants. *Cancer Biol Med*. 2021; 18(1): 298–307, doi: [10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0559](https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0559), indexed in Pubmed: [33628602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33628602/).
 129. Passaro A, Addeo A, Von Garnier C, et al. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: lung cancer. *ESMO Open*. 2020; 5(Suppl 3): e000820, doi: [10.1136/esmoopen-2020-000820](https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000820), indexed in Pubmed: [32581069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32581069/).
 130. Singh AP, Berman AT, Marmarelis ME, et al. Management of lung cancer during the COVID-19 pandemic. *JCO Oncol Pract*. 2020; 16(9): 579–586, doi: [10.1200/OP.20.00286](https://doi.org/10.1200/OP.20.00286), indexed in Pubmed: [32453656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32453656/).
 131. Guckenberger M, Belka C, Bezjak A, et al. Practice recommendations for lung cancer radiotherapy during the COVID-19 pandemic: an ESTRO-ASTRO consensus statement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020; 107(4): 631–640, doi: [10.1016/j.ijrobp.2020.05.012](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.05.012), indexed in Pubmed: [32589990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32589990/).
 132. Drake TM, Docherty AB, Harrison EM, et al. ISARIC4C Investigators. Outcome of hospitalization for COVID-19 in patients with interstitial lung disease. An international multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202(12): 1656–1665, doi: [10.1164/rccm.202007-2794OC](https://doi.org/10.1164/rccm.202007-2794OC), indexed in Pubmed: [33007173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33007173/).
 133. Esposito AJ, Menon AA, Ghosh AJ, et al. Increased odds of death for patients with interstitial lung disease and COVID-19: a case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202(12): 1710–1713, doi: [10.1164/rccm.202006-2441LE](https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2441LE), indexed in Pubmed: [32897754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32897754/).
 134. Polskie Towarzystwo Chorób Płuc. <http://ptchp.org/> (Dostęp: 19.05.2021).
 135. British Thoracic Society. COVID-19: information for the respiratory community. <https://www.brit-thoracic.org.uk/covid-19/covid-19-information-for-the-respiratory-community/> (Dostęp: 19.05.2021).
 136. Felsenstein S, Hedrich C. SARS-CoV-2 infections in children and young people. *Clinical Immunology*. 2020; 220: 108588, doi: [10.1016/j.clim.2020.108588](https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108588), indexed in Pubmed: [32905851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32905851/).
 137. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al. International COVID-19 PICU Collaborative. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr*. 2020; 174(9): 868–873, doi: [10.1001/jamapediatrics.2020.1948](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1948), indexed in Pubmed: [32392288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32392288/).
 138. Bogiatzopoulou A, Mayberry H, Hawcutt DB, et al. COVID-19 in children: what did we learn from the first wave? *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2020; 30(12): 438–443, doi: [10.1016/j.paed.2020.09.005](https://doi.org/10.1016/j.paed.2020.09.005), indexed in Pubmed: [32983255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32983255/).
 139. Piroth L, Cottinet J, Mariet AS, et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021; 9(3): 251–259, doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30527-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30527-0), indexed in Pubmed: [33341155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33341155/).
 140. Harwood R, Allin B, Jones CE, et al. PIMS-TS National Consensus Management Study Group. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021; 5(2): 133–141, doi: [10.1016/S2352-4642\(20\)30304-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30304-7), indexed in Pubmed: [32956615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32956615/).
 141. American Academy of Pediatrics. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) interim guidance. Last updated 10.02.2021. <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-interim-guidance/> (Dostęp: 19.05.2021).
 142. Castells MC, Phillips EJ. Maintaining safety with SARS-CoV-2 vaccines. *N Engl J Med*. 2021; 384(7): 643–649, doi: [10.1056/NEJMr2035343](https://doi.org/10.1056/NEJMr2035343), indexed in Pubmed: [33378605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33378605/).