



Republika e Kosovës

Republika Kosova-Republic of Kosovo

Qeveria - Vlada-Government

Ministria e Shëndetësisë - Ministarstvo Zdravstva - Ministry of Health

MENAXHIMI DHE TRAJTIMI I COVID-19

Udhërrëfyes klinik

Prishtinë, Gusht 2021

Versioni 1.1.

Grupi punues

- 1. Prof Dr Salih Ahmeti - Specialist i Sëmundjeve Infektive / Klinika Infektive-ShSKUK**
- 2. Prof Asoc Lul Raka - Specialist i Mikrobiologjisë/IKSHPK**
- 3. Prof Ass Dr Agreta Gashi- Specialiste e Anesteziologjisë dhe mjekimit Intenziv/Klinika e Anesteziologjisë dhe Mjekimit Intenziv- SHSKUK**
- 4. Prof Ass Lindita Ajazaj Berisha - Specialiste e Sëmundjeve Infektive / Klinika Infektive-SHSHKUK**
- 5. Prof Ass Selvete Shuleta-Farmaciste/Agjensioni i Kosovës për produkte dhe pajisje medicinale**
- 6. Dr Driton Vela, Dr Sci-Specialist i Mjekësis Interne/Fakulteti i Mjekësisë-Universiteti i Prishtinës"Hasan Prishtina"**
- 7. Dr Ajete Aliu Bejta, Dr Sci - Specialiste e Sëmundjeve Infektive / Klinika Infektive-SHSHKUK**
- 8. Dr Rukije Mehmeti, Dr Sci -Specialiste e Pneumofiziologjisë/Klinika e Pulmologjisë - SHSKUK**
- 9. Dr Arbëresha Turjaka, Mr Sci – Specialiste e Mjekësisë familjare / MSh**
- 10. Dr Albina Ponosheci Biçaku, Dr Sci - Specialiste e Sëmundjeve Infektive / Klinika Infektive-SHSHKUK**
- 11. Dr Naim Kuçi - Specialist i Anesteziologjisë dhe Reanimacionit/Klinika e Anesteziologjisë dhe Mjekimit Intenziv- SHSKUK**
- 12. Dr Hamza Selmani - Specialist i Kardiologjisë/Klinika e Kardiologjisë -SHSKUK**
- 13. Dr Sabahat Lleshi - Specialiste e Mjekësisë familjare / QKMF Prishtinë**

PËRMBAJTJA

1. Hyrje	4
2. Qëllimi dhe fokusi	5
3. Epidemiologjia	5
4. Popullata e caktuar	6
5. Audiencia e caktuar	6
6. Pyetjet klinike	7
7. Metodologjia	7
7.1. Metodologjia e gradimit të rekomandimeve	8
8. Kriteret e auditueshme për zbatimin e udhërrëfyesit klinik	10
9. Rekomandimet për trajtim të COVID-19	11
9.1. Trajtimi me antibiotikë	11
9.2. Trajtimi me favipiravir	14
9.3. Trajtimi me remdesivir	15
9.4. Trajtimi me tocilizumab	17
9.5. Kortikosteroidet me veprim sistemik	18
9.6. Kortikosteroidet e administruara përmes inhalimit	19
9.7. Terapia me antikoagulantë	19
9.8. Trajtimi me antitrupe monoklonale	22
9.9. Trajtimi me plazmë konvalescente	24
9.10. Trajtimi me suplemente	24
9.11. Menaxhimi i pacientëve me COVID-19 në gjendje kritike: sindroma e distresit akut respirator (ARDS)	25
10. Shkurtesat	34
11. Shtojcat	35
12. Referencat	47

1. Hyrje

Shtrirja me shpejtësi të madhe e pandemisë COVID-19, e përcjellë me shumë të panjohura dhe me një ngarkesë të pa provuar më parë të sistemit shëndetësor, e karakterizuar edhe me pasoja të tjera përtej rrafshit shëndetësor, ka theksuar nevojën e hartimit të udhërrëfyesit dhe protokollit klinik lidhur me menaxhimin dhe trajtimin e COVID-19. Risitë në menaxhimin dhe trajtimin e të sëmurëve me COVID-19, e mbështetur në hulumtime klinike, kanë paraqitur nevojën për përditësim të udhërrëfyesit klinik për menaxhim dhe trajtim të COVID-19 të publikuar në gusht 2020.

COVID-19 është një sëmundje e re e shkaktuar nga një koronavirus i ri i emëruar SARS-CoV-2, i identifikuar për herë të parë në Wuhan të Kinës, në dhjetor të vitit 2019. Sekuencimi gjenetik i virusit ka treguar që SARS-CoV-2 është një betakoronavirus i ngjashëm me virusin SARS-CoV-1. Të dhënat epidemiologjia dhe studimet virologjike sugjerojnë që transmetimi i virusit ndodh nga personat simptomatikë dhe asimptomatikë përmes kontaktit fizik si dhe përmes spërklave të ajrit, me kontakt të drejtëpërdrejtë me persona të infektuar, ose më rrallë nga kontakti me objekte dhe sipërfaqe të kontaminuara. Dëshmi mjaft bindëse janë grumbulluar për përhapjen e SARS-CoV-2 me anë të aerosoleve të cilat qëndrojnë në ajër për një kohë më të gjatë se spërklat, sidomos në hapësira të mbyllura pa ventilim të duhur të ajrit.

Përkundër përpjekjeve të vazhdueshme dhe intenzive të profesionistëve shëndetësor dhe shkencëtarëve të profileve të ndryshme për të luftuar, kufizuar, parandaluar dhe eliminuar pandeminë globale COVID 19 të shkaktuar nga virusit SARS-CoV-2, ajo edhe në ditët e sotme vazhdon të përhapet në vende të ndryshme të botës. Situata bëhet edhe më shqetësuese me përhapjen e varianteve të virusit të cilat janë më të transmetueshme se variantet klasike të virusit.

Të dhënat nga literatura na mësojnë që mënyra e reagimit të sistemit imunitar paraqet bazën e patofiziologjisë të infeksionit me SARS-CoV-2, me theks të veçantë çrregullimi i përgjigjes imunitare me indukim ekscesiv të citokineve proinflamatore që mund të jenë shkaktar i dëmtimeve të shumta indore.

Risitë e para të rëndësishme në lidhje me barërat të cilët mund të parandalojnë pasojat e COVID-19 vijnë nga studimi i madh, i quajtur RECOVERY. Sipas rezultateve të këtij studimi të randomizuar të publikuar në qershor 2020, dexamethasone është bari i cili i zvogëlon gjasat për vdekje te pacientët me format e rënda të COVID-19. Në anën tjetër, më 3 korrik 2020, Komisioni Europian (KE) aprovoi një vendimi i cili lejonte autorizimin e kushtëzuar të marketingut për remdesivir. Vendimi u morr në bazë të rekomandimit nga Komiteti për Produkte Medicinale për Përdorim Human (CHMP) të Agjencisë Europiane të Barnave (EMA).

Që nga ajo kohë një varg i studimeve të randomizura e kanë sqaruar rolin e shumë terapive në trajtimin e COVID-19 duke përfshirë kortikosteroidet, tocilizumab, remdesivir, antitruapat monoklonalë, plazma konvalescente etj.

Rekomandimet aktuale për trajtimin farmakologjik dhe jo-farmakologjik janë nxjerr duke konsideruar përfitimet terapeutike, profilin e efekteve anësore (sigurisë së terapisë) dhe rreziqet e mundshme që mund të hasen gjatë zbatimit të udhërrëfyesit klinik. Gjithashtu, rekomandimet janë adaptuar nga studimet e fundit të bazuara në dëshmi nga dokumentet referente të cituara në këtë udhërrëfyes.

Zbatimi i UK është pjesë e sigurimit të praktikës së mirë mjekësore të bazuar në dëshmi dhe është i detyrueshëm për të gjithë profesionistët shëndetësorë të asaj fushe. Udhëheqësit e institucioneve shëndetësore relevante janë përgjegjës për sigurimin e zbatimit të tyre.

Çdo institucion shëndetësor duhet të kryej monitorimin e brendshëm duke zbatuar auditin klinik si mjet për monitorimin e përmirësimit të cilësisë së shërbimeve shëndetësore dhe sigurisë së pacientit duke shfrytëzuar kriteret e auditueshme të përcaktuara në këtë UK. Auditin klinik zhvillohet në çdo institucion shëndetësor nga koordinatorët e cilësisë së shërbimeve shëndetësore gjegjësisht ekipi i emëruar nga menaxheri i Institucionit shëndetësor. Divizioni i cilësisë së shërbimeve shëndetësore nga Ministria e Shëndetësisë e monitoron zbatimin e auditeve të brendshme klinike.

2. Qëllimi dhe fokusi

Udhërrëfyesi klinik ka arsyeshmëri të rëndësishme klinike dhe ka për qëllim menaxhimin dhe trajtimin e bazuar në dëshmi në mënyrë që të minimizohen dhe shmangen efektet nga trajtimet eventuale joadekuate si dhe të bëhet unifikimi i trajtimit gjatë menaxhimit të pacientëve me këtë patologji duke synuar përmbushjen e kërkesave të pacientëve dhe kosto-efektivitetin e shërbimeve të ofruara.

Rëndësi tjetër është fakti se dëshmitë për disa barna me veprim antiviral ende janë të mangëta dhe aprovimi i tyre rregullativ nuk është definitiv.

Në këtë dokument ofrohen informacionet më të fundit në lidhje me menaxhimin optimal të COVID-19.

Definicioni

COVID-19 është një sëmundje infektive e shkaktuar nga virusi SARS-CoV-2, një koronavirus i ri, i zbuluar në vitin 2019.

3. Epidemiologjia

Më 31 dhjetor 2019, Organizata Botërore e Shëndetësisë (OBSH) u njoftua për disa raste të pneumonisë në qytetin Wuhan, provinca Hubei e Kinës. Kjo situatë ngriti shqetësimin e Ministrisë së Shëndetësisë, Institutit Kombëtar të Shëndetësisë Publike të Kosovës dhe infektologëve. Në situatën e krijuar, institucionet relevante janë mobilizuar menjëherë të cilat duke bazuar në rekomandimet e OBSH-së dhe ECDC-së kanë identifikuar të gjitha nevojat për përmbushjen e aktiviteteve të nevojshme në përballje me pandeminë.

Aktualisht, numri total i rasteve pozitive është 107.336 raste nga 602.319 persona të dyshimtë në virusin SARS-CoV-2, me gjithsej 2.242 raste të vdekjes. Numri i përgjithshëm i të shëruarve deri më sot është gjithsej 102.107 raste, kurse numri i rasteve aktive është 2.987.

4. Popullata e caktuar

Udhërrëfyeni klinik do të shfrytëzohet për trajtimin e të gjithë kategorive të pacientëve të kategorizuar sipas formave klinike të përshkruara në vijim:

Infeksioni asimptomatik ose presimptomatik: Individët pa manifestime klinike të cilët rezultojnë pozitivë në SARS-CoV-2 me test virologjik (RT PCR ose test antigjenik).

Forma e lehtë: Individët që kanë ndonjë nga shenjat dhe simptomat e COVID-19 (temperaturë, kollë, dhembje fyti, plogështi, dhembje koke, dhembje muskulore, të përziera, të vjella, diare, humbje e shijes dhe erës), por pa pengesa në frymëmarrje, dispne ose ndryshime imazherike në mushkëri.

Forma e moderuar: Individët tek të cilët gjatë vlerësimit klinik ose imazherik dëshmohet për pneumoni jo të rëndë dhe të cilët kanë SpO₂ ≥94% në ajrin e dhomës.

Forma e rëndë: Individët të cilët kanë SpO₂ <94% në ajrin e dhomës, frekuencën e frymëmarrjes > 30 frymëmarrje/min, ose infiltrate në mushkëri > 50%.

Forma kritike: Individët të cilët kanë insuficiencë respiratore, shok septik dhe/ose sindromë të disfunkcionit multiorganik.

Pacientët me rrezikshmëri të lartë me mundësi përkeqësimi në forma të rënda janë: moshë mbi 65 vjeçe, sëmundje kardiovaskulare, sëmundje kronike mushkërore, diabet, sëmundje malinje, obezitet, sëmundje kronike të veshkave, shtatzënia, duhanpirja, pacientët me terapi immunosupresive dhe transplante.

5. Audiencia e caktuar

Ky udhërrëfyes u dedikohet profesionistëve shëndetësorë të cilët merren me menaxhimin dhe trajtimin e personave të dyshimtë ose të konfirmuar me COVID-19 në të gjitha nivelet e kujdesit shëndetësor. Burimet njerëzore të nevojshme për zbatimin e udhërrëfyesit klinik janë profesionistët shëndetësor përgjegjës për trajtimin e pacientëve të dyshuar dhe të konfirmuar me COVID-19. Pas aprovimit të Udhërrëfyesit klinik, GP do të vazhdoj me hartimin e Protokoleve klinike për të gjitha nivelet e kujdesit shëndetësor, me qëllim të definimit të përgjegjësive në trajtim dhe menaxhim të COVID-19.

Me qëllim të zbatimit të udhërrëfyesit klinik për trajtim të pacientëve me COVID-19, nevojitet furnizim i pandërprerë dhe i mjaftueshëm me barna të përcaktuara në këtë udhërrëfyes. Të gjitha institucionet shëndetësore të përcaktuara për trajtimin e pacientëve të dyshuar dhe atyre të konfirmuar me COVID-19 duhet të kenë në dispozicion burime të mjaftueshme njerëzore si mjekë, infermierë, laborantë si dhe staf tjetër përcjellës për zbatimin e këtij udhërrëfyesi. Përparësi në zbatimin e këtij UK është përvoja e profesionistëve shëndetësorë në menaxhimin dhe trajtimin e deritanishëm të COVID-19.

6. Pyetjet klinike

Udhërrëfyesi klinik adreson këto pyetje klinike:

1. A ka ndikim kategorizimi i tablosë klinike të pacientëve me COVID-19 në racionalizimin efikas të masave terapeutike me qëllim të parandalimit të komplikimeve, shërimit të shpejtë dhe mbajtjes në jetë të pacientëve me COVID-19?
2. A duhet të përdoren antibiotikët te pacientët me COVID-19 dhe cilat janë kriteret e përdorimit të tyre?
3. Kur duhet të përdoret terapia antivirale dhe në cilat raste?
4. Kur duhet të përdoret terapia antiinflamatore dhe në cilat raste?

5. A duhet të përdoret terapia me suplemente?
6. Kur duhet të administrohet plazma konvaleshente dhe terapia me antitropa monoklonalë te pacientët e spitalizuar?
7. Cilat janë specifikat e trajtimit të pacientëve me COVID-19 në gjendje kritike?

7. Metodologjia

Udhërrëfyeni klinik 'Menaxhimi dhe trajtimi i COVID-19' është përditësuar nga grupi punues i përbërë nga profesionistë shëndetësor të fushave përkatëse, përvoja e së cilëve lidhet ngushtë me menaxhimin dhe trajtimin e rasteve me COVID-19. Në grup janë përfshirë edhe profesionistë tjerë për të siguruar zbatimin e metodologjisë për hartim të këtyre dokumenteve si dhe procesit të përcaktuar sipas dispozitave ligjore në fuqi (Udhëzimi Administrativ 03/209 për Udhërrëfyeni dhe Protokole Klinike). Me mbështetje të sekretarisë për zhvillimin e procesit të UPK-ve janë siguruar literaturat e nevojshme për përditësim të dokumentit, duke u bazuar në përditësimet e fundit të cilat janë bërë në vende të ndryshme. Lista e literaturës së siguruar nga Sekretaria është analizuar nga grupi punues dhe janë identifikuar si relevenate Udhërrëfyenisit si në vijim: Udhërrëfyeni NICE (www.nice.org.uk/guidance/ng191), Udhërrëfyeni i NIH (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>), Udhërrëfyeni i WHO (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>).

Me qëllim të kërkimit të evidencës shkencore në platformat kërkimore-shkencore janë përdorur metodat sistemike duke shfrytëzuar Pubmed, Cochrane dhe platforma tjera përmes fjalëve kyçe si: *SARS-CoV-2, COVID-19, randomized trial, meta-analysis, dexamethasone, budesonide, monoclonal antibodies, tocilizumab, remdesivir, favipiravir, FDA, EMA, CDC, NIH, NICE, WHO*. Është shfrytëzuar kryesisht literatura e publikuar në revista shkencore të dëshmuara me 'impact factor' të lartë dhe kritere tjera të relevancës shkencore, por edhe publikimet nga organizatat kredibile si OBSH e të tjera.

Përparësitë e literaturës së shfrytëzuar qëndrojnë në atë se janë të publikuara rishtaz, duke ofruar informata të përditësuara të bazuara në dëshmi.

Literatura ekzistuese për trajtimin e të sëmurëve me COVID-19 bazohet kryesisht në meta-analiza të hulumtimeve klinike të randomizuara, ndërsa në mungesë të këtyre dëshmive shkencore janë përdorur edhe meta-analizat me studime të parandomizuara si dhe ato me hulumtime deskriptive. Andaj dëshmitë aktuale sigurojnë prova të cilësisë të lartë në favor të (mos) përdorimit të këtyre barërave.

Dëshmitë e identifikuar janë krahasuar për grupe të ndryshme të barnave duke vlerësuar ndikimin e përdorimit të tyre në shëndetin e pacientëve si dhe vlerësimin e kosto efektivitetit në rast të përdorimit të tyre eventual. Propozimet fillimisht janë prezantuar nga specialistë të fushave të ndryshme të mjekësisë të cilat janë konfirmuar me metodologji hulumtuese shkencore. Grupi ka aprovuar/mosaprovuar rekomandimet duke u bazuar në arritjen e

konsensusit në mes anëtarëve të grupit. Në raste të pamundësisë së arritjes së konsensusit, anëtarët kanë votuar individualisht dhe duke llogaritur numrin e votave është vendosur për përfshirje/mospërfshirje të rekomandimit specifik, duke shfrytëzuar votat me shumicë të anëtarëve prezent në takim.

Rekomandimet konkrete për menaxhim dhe trajtim të COVID-19 janë adaptuar nga udhërrëfyesit klinik më të rinjë të kohës dhe përmbajnë informata të mjekësisë së bazuar në dëshmi. Të dhënat e fundit të bazuara në dëshmi kanë nxjerr risi të shumta lidhur me diagnostikimin, pasqyrën klinike dhe mjekimin e pacientëve të infektuar me SARS-CoV-2 andaj me kërkesën e zyrtarëve të lartë nga Ministria e Shëndetësisë është kërkuar rishqyrtimi dhe përditësimi i udhërrëfyesit. Për shkak të natyrës urgjente ky përditësim i udhërrëfyesit klinik nuk është i ndërlidhur me interval të caktuar kohor por mund të behët në momentin e parë kur kjo kërkohet. Rishqyrtimi i UK është bërë nga profesionistët tjerë, shoqatat e pacientëve dhe janë adresuar komentet eventuale. Grupi punues ka përzgjedhur recenzentet të cilët kanë ofruar mendimin e tyre profesional lidhur me përmbajtjen e UK. Raportet e recenzentëve nuk kanë pasqyruar komente specifike për ndryshime në përmbajtje të UK, përveç deklaratimit për pajtueshmëri. Gjithashtu UK është publikuar në web faqe të MSh-së dhe ka qenë i hapur për komente nga të gjitha palët e përfshira dhe grupet e interesit.

Udhërrëfyesi i miratuar do të shpërndahet dhe prezantohet tek të gjithë profesionistët shëndetësorë të cilët bazuar në kompetencat e tyre të përcaktuara do t'a bëjnë zbatimin e tij. Grupi punues do të jetë i gatshëm për sqarime të përmbajtjes së dokumentit për të gjithë profesionistët shëndetësor të përfshirë në menaxhimin dhe trajtimin e pacientëve me COVID-19. Rishqyrtimi i udhërrëfyesit klinik do të bëhet prapë sipas nevojës, varësisht nga zhvillimet e fundit në menaxhim dhe trajtim të pacientëve me COVID-19.

7.1. Metodologjia e gradimit të rekomandimeve dhe cilësia e dëshmive shkencore

Grupi punues për përgaditjen e udhërrëfyesit klinik për trajtimin e COVID-19 do të bazohet në metodologjinë e udhërrëfyesit të National Health Institute (NIH) për trajtimin e COVID-19. Sipas kësaj metodologjie, shkalla apo fortësia e rekomandimeve shënohet me shkronja të mëdha (A, B, C), ndërsa cilësia e dëshmive shkencore e cila e mbështet rekomandimin përkatës shënohet me numra latin dhe shkronja të vogla (I, IIa, IIb, III).

Shkalla e rekomandimit	Cilësia e dëshmisë shkencore
<p>A. Rekomandim i fortë</p> <p>B. Rekomandim i moderuar</p> <p>C. Rekomandim opcional</p>	<p>I: Një apo më tepër studime të randomizuara të cilat nuk kanë mangësi serioze</p> <p>IIa: Studime tjera të randomizuara apo analiza sipas nëngrupeve të studimeve të randomizuara</p> <p>IIb: Studimet e parandomizuara apo studimet observuese</p> <p>III. Opinioni i ekspertëve</p>

*Sqarim:

Shkalla e rekomandimit shërben për të vlerësuar nivelin e besueshmërisë të raportit ndërmjet efekteve të dëshirueshme dhe efekteve të padëshirueshme të një intervenimi te grupi i pacientëve për të cilët vlen rekomandimi.

Rekomandimi i fortë paraqet atë rekomandim për të cilin paneli apo grupi punues ka besueshmëri të lartë që efektet e dëshirueshme i tejkalojnë efektet e padëshirueshme të intervenimit (rekomandim i fortë në favor të intervenimit) apo efektet e padëshirueshme i tejkalojnë efektet e dëshirueshme të intervenimit (rekomandim i fortë kundër intervenimit).

Rekomandimi i moderuar paraqet atë rekomandim për të cilin paneli apo grupi punues mendon që efektet e dëshirueshme me gjasë i tejkalojnë efektet e padëshirueshme të intervenimit (rekomandim i moderuar në favor të rekomandimit) apo efektet e padëshirueshme me gjasë i tejkalojnë efektet e dëshirueshme të intervenimit (rekomandim i moderuar kundër intervenimit).

Rekomandimi opcional paraqet atë rekomandim për të cilin paneli apo grupi punues ka nivel të ulët të besueshmërisë që efektet e dëshirueshme i tejkalojnë efektet e padëshirueshme të intervenimit (rekomandim opcional në favor të rekomandimit) apo që efektet e padëshirueshme i tejkalojnë efektet e dëshirueshme të intervenimit (rekomandim opcional kundër intervenimit).

Gjatë vlerësimit të shkallës të rekomandimit (nga A në C) paneli apo grupi punues do të bazohet në këto kritere:

- ✓ raporti i përmasave të efekteve të dëshirueshme dhe atyre të padëshirueshme
- ✓ rëndësia e efekteve të dëshirueshme/padëshirueshme
- ✓ cilësia e dëshmive shkencore përmes të cilave janë vlerësuar efektet e (pa) dëshirueshme
- ✓ ndikimi i shkallës së variabilitetit dhe paqartësisë të rezultateve shkencore në preferencat e pacientëve
- ✓ kostoja

8. Kriteret e auditueshme për zbatimin e udhërrëfyesit klinik

- ✓ Përqindja e pacientëve të shëruar nga infeksioni me COVID-19
- ✓ Përqindja e vdekshmërisë së pacientëve nga COVID-19
- ✓ Raporti i kohëzgjatjes së spitalizimit të pacientëve të diagnostikuar me COVID-19
- ✓ Raporti cilësor dhe sasior i përdorimit të produkteve farmaceutike dhe produkteve tjera mjekësore

Kriteret e përcaktuara për auditim do të analizohen 6 (gjashtë) muaj pas fillimit të zbatimit të UK në Institucionet gjegjëse ku gjen zbatim ky UK.

9. Rekomandimet për trajtim të COVID-19

9.1. Trajtimi me antibiotikë

Rezistenca antimikrobike është sfidë globale e shëndetit publik me impakt të rëndësishëm socio-ekonomik që përcillet me shkallë të lartë të sëmundshmërisë, vdekshmërisë dhe kostos. COVID-19 gjatë vetëm një viti ishte katalizator i shfaqjes dhe përhapjes së shpejtë të rezistencës antimikrobike për shkak të përdorimit enorm të antibiotikëve në të gjitha nivelet e kujdesit shëndetësor, madje edhe në rastet asimptomatike dhe ato të lehta të sëmundjes. COVID-19 është infeksion viral dhe as nuk mjekohet, as nuk parandalohet me antibiotikë.

- PARIMET THEMELORE TË PËRDORIMIT TË ANTIBIOTIKËVE -

- ✓ Për të vendosur në përshkrimin e antibiotikëve të caktuar, përdorni:
- ✓ **Tabelën 1S** - të përshkrimit të antibiotikëve për pacientët me pneumoni komunitare (d.m.th. pneumonia që është zhvilluar para pranimit të pacientit në spital ose brenda 48 orëve pas pranimit në spital).
- ✓ **Tabelën 2S** - të përshkrimit të antibiotikëve për pacientët me pneumoni të fituar në spital (d.m.th. pneumoni që zhvillohet 48 orë ose më shumë pas pranimit të pacientit në spital dhe që nuk ka qenë në fazën e inkubacionit në momentin e pranimit).
- ✓ Gjatë përzgjedhjes së antibiotikut, merrni parasysh të dhënat lokale të rezistencës antimikrobike dhe faktorët e tjerë, si p.sh. a është antibiotiku në dispozicion.
- ✓ Jepni antibiotikë oral në të gjitha rastet kur pacienti mund të marrë ilaçe me rrugë orale dhe gjendja e tij klinike nuk është aq e rëndë sa të ketë nevojë për antibiotikë me rrugë intravenoze.
- ✓ Rishikoni të gjithë antibiotikët e dhënë në intervalin kohor prej 24-48 orë, ose sa më parë që vijnë rezultatet mikrobiologjike.
- ✓ Nëse pneumonia është shkaktuar nga COVID-19 dhe nuk ka dëshmi të infeksionit bakterial, atëherë ndalni dhënien e antibiotikëve.
- ✓ Nëse vazhdohet me antibiotikë, jepni ato për një kohëzgjatje totale prej 5 ditësh. Nëse nuk ka ndonjë indikacion për të vazhduar më tej, ndalni terapinë.
- ✓ Rishikoni përdorimin intravenoz të antibiotikëve brenda 48 orëve dhe shqyrtoni mundësinë për të kaluar në terapinë me antibiotikë oral.
- ✓ Konsultoni udhëzuesit përkatës për përdorimin dhe dozimin e përshtatshëm të antibiotikëve në popullacionet specifike të pacientëve, siç janë ata me dëmtime të mëlçisë apo veshkave, shtatzënat, nënat gjdhënëse dhe gjatë dhënies së antibiotikëve me rrugë intravenoze.

Rekomandim:

Te pacientët me COVID-19, **NUK REKOMANDOHET** përdorimi i antibiotikëve (p.sh. azitromicinë, doksiciklinë, ceftriakson, etj). Antibiotikët jepen vetëm në rastet kur ka konfirmim apo dyshim të bazuar klinik për praninë e bashkëinfeksionit apo infeksionit sekondar bakterial **(AIIa)**.

Bashkë-infeksioni i konfirmuar ose i dyshuar me COVID-19

Rekomandim

Mos jepni antibiotikë për parandalimin ose trajtimin e pneumonisë së shkaktuar nga SARS-CoV-2, nga ndonjë virus tjetër ose një infeksion fungal **(AIIa)**.

Bashkë-infeksioni bakterial ndodh në më pak se 8% të njerëzve me COVID-19. Bashkë-infeksionet virale dhe fungale ndodhin më rrallë sesa ato bakteriale. Infeksioni sekondar ose bashkë-infeksioni (bakterial, viral ose mykotik) ndodh më shumë te personat e spitalizuar dhe ata që janë në imunosupresion (p.sh. nga terapia e caktuar) dhe janë më të shpeshtë në njësitë e kujdesit intensive.

Identifikimi i pneumonisë dytësore bakteriale

Rekomandim (AIII)

Në spitale dhe institucione tjera shëndetësore, për të ndihmuar në identifikimin e pneumonisë virale, fungale ose bakteriale, e cila nuk është e shkaktuar nga SARS-CoV-2 dhe për të vendosur për përdorimin e antibiotikëve, merrni parasysht testet e mëposhtme:

- Pasqyra e plotë e gjakut
- Imazheria e krahërorit (Rtg, CT ose ultrazëri)
- Mostra respiratore dhe të gjakut (p.sh. këlbaza dhe aspirati trakeal, hemokultura, etj.)
- Mostrat e urinës për testimin e legjionelës dhe testimin antigjenik tëpneumokokut
- Mostra të grykës për testimin e e viruseve tjera me testin PCR.

Proteina C reaktive:

Vlerat e larta të proteins C-reaktive nuk tregojnë domosdoshmërisht nëse pneumonia është shkaktuar prej bakteve ose SARS-COV-2. Vlerat e ulta të CRP tregojnë se ka pak gjasa të ketë një infeksion dytësor bakterial.

Rekomandim

Te pacientët që janë në terapi me barna imunosupresive, mos e përdorni CRP për të vlerësuar infeksionin dytësor bakterial **(AIII)**.

Prokalcitonina:

Rekomandim

Nuk ka prova të mjaftueshme për të rekomanduar testimin rutinor të prokalcitoninës për të udhëzuar në dhënien e antibiotikëve **(BIII)**.

Trajtimi me antibiotikë në komunitet

Rekomandim

Mos jepni antibiotikë për parandalimin e pneumonisë bakteriale sekondare te pacientët me COVID-19 **(AIIa)**.

Rekomandim

Nëse te një person është konfirmuar pneumonia dytësore bakteriale ose nëse dyshohet në këtë sëmundje, atëherë filloni trajtimin me antibiotikë sa më shpejt të jetë e mundur **(AIII)**. Në përzgjedhjen e antibiotikëve për të trajtuar pneumoninë komunitare të shkaktuar nga një infeksion dytësor bakterial, shihni tabelat nr 1 dhe 2 në shtojcën e udhërrëfyesit.

Rekomandim

Këshilloni pacientët që menjëherë të kërkojnë ndihmë mjekësore, nëse simptomat nuk përmirësohen ose përkeqësohen shpejtë **(AIII)**.

Fillimi i terapisë me antibiotikë në spital

Rekomandim (AIII)

Nëse ekziston dyshimi klinik për një infeksion sekondar bakterial tek pacientët me COVID-19 filloni terapinë empirike me antibiotikë dhe përmbahuni këtyre parimeve:

- filloni trajtimin empirik me antibiotikë sa më shpejt të jetë e mundur pas vendosjes së një diagnoze të pneumonisë bakteriale sekondare, mundësisht brenda 4 orësh
- filloni trajtimin brenda 1 ore nëse personi dyshohet se ka sepsë dhe plotëson cilindo nga kriteret me rrezik të lartë të sepsës, siç përshkruhen në udhëzimin NICE për sepsën (shtojca 2).
- merrni në konsideratë të dhënat lokale të rezistencës antimikrobike dhe faktorë të tjerë, siç janë disponueshmëria e antibiotikëve.

Përzgjedhja e antibiotikëve në spital

Për të udhëzuar vendimin për përdorimin e antibiotikëve për pneumoninë bakteriale sekondare te pacientët me COVID-19, shih tabelat nr. 1 dhe 2 në shtojcë.

Rekomandim

Nëse personi mund të marrë ilaçe për os dhe gjendja e tij nuk është aq e rëndë sa të ketë nevojë për dhënien e antibiotikëve me rrugë intravenoze, atëherë jepni antibiotikë oral (**AIIb**).

Udhëzime

Konsultoni specialistin lidhur me terapinë antimikrobike te këta pacientë:

- të imunokompromituarit;
- me anamnezë të infeksioneve të përsëritura të mushkërive
- te shtatëzënat
- ata që janë duke marrë mbështetje të avansuar të frymëmarrjes
- nëse ekziston dyshimi se personi ka një infektion me mikrobe multirezistente dhe mund të ketë nevojë për ndonjë antibiotik tjetër, ose
- ka dëshmi klinike ose mikrobiologjike të infeksionit dhe gjendja e personit nuk përmirësohet siç pritet pas 48 deri në 72 orë të trajtimit me antibiotikë.

Rishikimi i trajtimit me antibiotikë në spital

Rekomandim (AIII)

- Rishikoni të gjithë antibiotikët e dhënë në intervalin kohor prej 24-48 orë, ose menjëherë pasi të vijnë rezultatet e testimeve mikrobiologjike. Mundësisht, kaloni në një antibiotik me spektër më të ngushtë.
- Për antibiotikë intravenozë, rishikoni terapinë brenda 48 orëve dhe merrni në konsideratë të kaloni në antibiotikë oralë.
- Jepni antibiotikë për 5 ditë dhe më pas ndaloni dhënien e tyre, përveç rasteve kur ka ndonjë indikacion të qartë për të vazhduar (shikoni rekomandimin se kur duhet të kërkoni këshilla të specialistëve përkatës).

Rekomandim

Rivlerësoni gjendjen e pacientëve nëse simptomat nuk përmirësohen ose përkeqësohen shpejtë (**AIII**).

9.2. Trajtimi me favipiravir

Favipiraviri është antiviral i aprovuar për influenzën në Japoni (në vitin 2014), që administrohet për os dhe ka profil të sigurtë të përdorimit. Vepron duke inhibuar polimerazën e ARN dhe replikimin viral në qelizat humane. Favipiraviri ka treguar rezultate premtuese në shumë hulumtime klinike të bëra në Kinë, Rusi, Turqi dhe Japoni, ndërsa hulumtime tjera klinike janë duke u bërë edhe në vende tjera si ShBA, Angli, Belgjikë dhe Indi. Disa shtete kanë përfshirë favipiravirin në udhërrëfyes dhe protokolet e trajtimit.

Rekomandim (CIII):

Favipiravir përdoret te pacientët me:

- formë të lehtë dhe të moderuar të sëmundjes,
- me temperaturë dhe ethe (vërejtje: te temperatura dhe ethet që zgjasin më shumë se tre ditë duhet të bëhet imazheria e mushkërive dhe të konsiderohet spitalizimi i pacientit dhe trajtimi me remdesivir),
- me PCR pozitiv në strishon nazofaringeale për SARS-CoV-2 ose antigjen pozitiv SARS-CoV-2,
- pneumoni e diagnostikuar me imazheri të mushkërive (në fazën fillestare të zhvillimit).

Përshkrimi dhe administrimi bëhet në mënyrë ambulatore deri në (më së largu) 5 ditët e para të fillimit të sëmundjes.

**Sqarim:* Favipiraviri nuk është aprovuar nga agjencitë rregullatore në ShBA dhe BE për përdorim te pacientët me COVID-19, por përdoret në shtetet si Turqia, Kina, Maqedonia Veriore, etj.

Efektet anësore më të zakonshme janë ato gastrointestinale, rritja e nivelit të acidit urik, ulja e neutrofileve, rritja e transaminazave, reaksione psiqike dhe rritje e nivelit të triglicerideve në gjak. Kundërintikohet te gratë shtatzëna dhe gjdhënëse, te pacientët me hipersenzitivitet, me dëmtime serioze të mëlçisë dhe veshkave. Kujdes duhet të ketë tek përdorimi në të njëjtën kohë me pyrazinamid, repaglinid, theophyllin, famciclovir dhe sulindacit (NSAID).

Dozimi

Dita e parë 2 x 1600 mg

Dita e dytë deri në të pestën 2 x 600 mg.

Kohëzgjatja e trajtimit 5 ditë nën observim klinik dhe laboratorik të pacientit.

9.3. Trajtimi me remdesivir

Remdesiviri është frenues i polimerazës të ARNsë virale, i cili është treguar efikas në eksperimentet in-vitro me SARS-COV-2.

Arsyeshmëria e përdorimit të remdesivirit

Bllokimi i polimerazës të ARNsë virale mund ta frenojë replikimin e virusit.

Rekomandim (BIIa):

Remdesiviri përdoret te të rriturit dhe fëmijët ≥ 12 vjeç me peshë ≥ 40 kg, të cilët kanë nevojë për oksigjenoterapi, por nuk janë në ventilim mekanik invaziv.

Sqarim:

- a. Remdesiviri me gjasë në mënyrë modeste zvogëlon vdekshmërinë që nuk janë në ventilim mekanik (19 vdekje më pak për 1000 pacientë të spitalizuar).
- b. Remdesiviri mund të zvogëlojë incidencën e ventilimit mekanik
- c. Remdesiviri ka efekt modest në shkurtimin e kohës deri te shërimi nga COVID-19 (disa ditë)

Dozimi

Remdesiviri administrohet me rrugë intravenoze i tretur në 100 ml klorur natrium 0.9%.

Doza fillestare prej 200 mg (dita 1) për 30-120 minuta, pastaj 100mg (dita 2-5). Nëse nuk ka përmirësim të gjendjes klinike, terapia mund të zgjat deri në 10 ditë.

Kujdes: Përdorimi i remdesivirit nuk rekomandohet te pacientët me pamjaftueshmëri të theksuar të veshkëve (eGFR <30 ml/min), në rastet kur vlerat e ALT janë 5-fish mbi kufirin e sipërm të vlerave normale, në rastet kur ka dëshmi të inflamacionit të mëlçisë.

Gjatë trajtimit me remdesivir duhet të monitorohet me kujdes funksioni i veshkave dhe i mëlçisë. Remdesivir mund të shkaktojë simptoma gastrointestinale, rritje të transaminazave, zgjatje të kohës së protrombinës (pa ndryshim në INR) dhe reaksione të tejndjeshmërisë.

Kriteret e përfshirjes:

- Pëlqimi i informuar i siguar nga pacienti, ose përfaqësuesi ligjor i pacientit.
- Moshë ≥ 12 vjeç, me peshë ≥ 40 kg.
- Pacientët e spitalizuar të konfirmuar me infeksion me SARS-CoV-2 ose në pritje të konfirmimit laboratorik.
- Saturimi me oksigjen (SpO₂) $\leq 92\%$ në ajrin e dhomës dhe nevoja për mbështetje me oksigjen.

Kriteret e përjashtimit:

- Pamjaftueshmëri multiorganike por jo të kufizuar në koagulopati (trombocitopeni sinjifikante)
- Dëmtim i mëlçisë dhe vlerat e ALT mbi 5-fishin e kufirit të sipërm të vlerave referente,
- Dëmtim i veshkave (oliguri) ose filtrimi glomerular (eGFR) <30 ml D/min), dializë ose hemofiltrim i vazhdueshëm veno-venoz
- Pamjaftueshmëri e zemrës
- ECMO
- Tejdieshmëri e njohur ndaj barit, metabolitëve ose substancave joaktive.

Sqarim:

Përdorimi i remdesivir lejohet te shtatzënat dhe lehonat, përveç nëse nuk ka kundërrindikacion tjetër. Siguria dhe efektiviteti i përdorimit të remdesivir për të trajtuar COVID-19 ende nuk është vlerësuar në pacientët pediatrik të moshës <12 vjeç ose me peshë <40 kg. Hulumtimet klinike janë në vazhdim.

9.4. Trajtimi me tocilizumab

Frenuesit e IL-6 e bllokojnë efektin e një prej citokinave kryesore përgjegjëse për reaksionin inflamator. Kjo klasë e barërave veçmë janë në përdorim te sëmundjet si artriti reumatoid, sëmundjeve neoplastike etj.

Arsyeshmëria e përdorimit të frenuesve të IL-6 te COVID-19

Përgjigja e tepruar inflamatore është karakteristikë e formës së rëndë dhe kritike të COVID-19. Kontrolli i nivelit të kësaj përgjigje mund të sjell përfitime për pacientët me COVID-19.

Rekomandim

Rekomandohet trajtimi me tocilizumab në kombinim me dexamethasone tek pacientët e spitalizuar që zhvillojnë dekompenzim të shpejtë respirator (**BIIa**).

Këtu përfshihen:

- Pacientët e spitalizuar (deri 3 ditë nga dita e spitalizimit), të diagnostikuar me COVID-19, të shtrirë në njësitë e kujdesit intenziv (24 orët e fundit), që kanë nevojë për ventilim mekanik invaziv ose joinvaziv, ose HFNC (>0.4 FiO₂/30 L/min) oksigjen, **(BIIa)**
- Pacientët e spitalizuar rishtas (jo më shumë se 3 ditë nga dita e spitalizimit), të cilët nuk janë të shtrirë në njësitë e kujdesit intenziv, por te të cilët në vazhdimësi kanë nevojë për sasi më të mëdha oksigjeni, dhe paraqitet nevoja për ventilim joinvaziv ose HFNC oksigjen, dhe të cilët kanë markerët e inflamacionit të rritur në mënyrë sinjifikante (CRP >75 mg/L) **(BIIa)**.

Trajtimi me tocilizumab **NUK REKOMANDOHET** te:

- Pacientët me imunosupresion pre-ekzistues
- Pacientët me bashkëinfeksion me infeksion tjetër viral, bakteror ose mikotik
- Shtatzënat (përveç në rastet kur dobia e tejkalon rrezikun e përdorimit). Vendimi lidhur me dhënien e Tocilizumabit gjatë shtatzënisë duhet të jetë i ndarë ndërmjet shtatzënës dhe klinikistit, duke patur parasysh benefitin potencial të nënës dhe rrezikun potencial të fetusit.
- Nuk ka të dhëna të mjaftueshme për rekomandim për ose kundër përdorimit të tocilizumabit te fëmijët e spitalizuar me COVID-19.
- Përdorimi i tocilizumabit duhet të bëhet me kujdes të shtuar tek pacientët me neutropeni dhe trombocitopeni (Tr <50.000), si dhe tek pacientët me vlera të rritura të transaminazave (AST, ALT), 5 fish mbi kufirin e sipërm të vlerave referente.

Doza e rekomanduar për tocilizumab është 8 mg/kg të peshës trupore e dhënë në infuzion të ngadalshëm intravenoz në një dozë të vetme. Doza maksimale nuk duhet të tejkaloj 800 mg. Tocilizumabi duhet të jipet i tretur në 100 ml tretje të klorur natriumit 0.9%, brenda 1 ore, në një dozë të vetme. Tocilizumabi mund të jipet se bashku me kortikosteroide (dexamethasone ose ndonjë tjetër kortikosteroid) dhe me remdesivir. Nuk janë përshkruar interaksione ndërmjet tocilizumabit dhe kortikosteroideve ose tocilizumabit dhe remdesivirit.

9.5. Kortikosteroidet me veprim sistemik

Kortikosteroidet janë barëra të cilët e modulojnë përgjigjen inflamatorë dhe imunitare.

Arsyeshmëria e përdorimit të kortikosteroidëve të COVID-19

Përgjigja e tepruar inflamatorë është karakteristikë e formës së rëndë dhe kritike të COVID-19. Kontrolli i nivelit të kësaj përgjigje mund të sjell përfitime për pacientët me COVID-19.

Rekomandim

- Kortikosteroidet nuk rekomandohen për personat me COVID-19 të cilët nuk janë të spitalizuar përveç në rastet kur ka indikacione tjera për përdorim të kortikosteroidëve **(AIII)**.
- Dexamethasoni rekomandohet te pacientët me COVID-19 të cilët kanë nevojë për oksigjenoterapi **(BI)**.
- Dexamethasoni rekomandohet te pacientët me COVID-19 të cilët kanë nevojë për oksigjen me rrjedhje me vëllim të lartë (HFNC) apo ventilim joinvaziv **(AI)**.
- Dexamethasoni rekomandohet te pacientët me COVID-19 të cilët kanë nevojë për ventilim mekanik invaziv apo ECMO **(AI)**.

Dozimi

Dexamethasoni 6 mg PO ose IV, 1 herë në ditë, në kohëzgjatje për 10 ditë.

Alternativat ndaj dexamethasonit janë: prednisolone 40 mg PO, 1 herë në ditë për 10 ditë, hydrocortisone 50 mg IV çdo 8 orë, metylprednisolone 8 mg PO çdo 6 orë ose 16 mg çdo 12 orë ose 32 mg IV.

Fëmijët: dexamethasone 150 mikrogram/kg PO, me rrugë nazogastrike ose IV 1 herë në ditë për 10 ditë (max 6 mg). prednisolone 1 mikrogram/kg PO, me rrugë nazogastrike ose IV 1 herë në ditë për 10 ditë (max 40 mg).

Sqarim: Përdorimi i kortikosteroidëve në doza më të larta të ordinohet sipas gjykimit të klinicistit në varësi të gjendjes klinike të pacientit.

Kujdes: Kortikosteroidet e përdorura sipas regjimit për COVID-19 e rrisin rrezikun nga hiperglikemia.

9.6. Kortikosteroidet e administruara përmes inhalimit

Procesi inflamator i tepruar e favorizon shfaqjen e formave të rënda të pacientët me COVID-19.

Arsyeshmëria e përdorimit të kortikosteroidëve përmes inhalimit

Reduktimi i inflamacionit në rrugët e frymëmarrjes e zvogëlon mundësinë e komplikimeve të pacientët me COVID-19.

Rekomandim

Budesonidi i administruar me anë të inhalimit rekomandohet të përdoret te pacientët ≥ 65 vjeç dhe pacientët me moshë ≥ 50 vjeç me sëmundje përcjellëse të cilët vuajnë nga forma e lehtë dhe e moderuar e COVID-19 me kohëzgjatje të simptomave < 10 ditë dhe të cilët nuk kanë marrë rishtaz kortikosteroid sistemik apo kortikosteroid përmes inhalimit (brenda 7 ditëve të fundit) **(BI)**.

Budesonidi i administruar me anë të inhalimit rekomandohet të përdoret te pacientët ≥ 18 vjeç në stadet e hershme të COVID-19 (pa prezencë të hipoksisë) me kohëzgjatje të simptomave ≤ 5 ditë dhe të cilët nuk kanë marrë rishtaz kortikosteroid sistemik apo kortikosteroid përmes inhalimit (brenda 7 ditëve të fundit) **(BIIa)**.

Në mungesë të budesonidit mund të përdoren kortikosteroidet tjera të cilat ipen përmes inhalimit **(BIII)**.

Dozimi

Budesonide (pluhur): 800ug 2 herë në ditë për 14 ditë ose deri në përmirësimin e simptomave.

Beclomethasone (pluhur): 400ug 2 herë në ditë për 14 ditë ose deri në përmirësimin e simptomave.

Fluticasone (pluhur): 250ug 2 herë në ditë për 14 ditë ose deri në përmirësimin e simptomave.

9.7. Terapia me antikoagulantë

COVID-19 më së shpeshti shkakton pneumoni virale, por kjo sëmundje ka implikime madhore të lidhura me sistemin kardiovaskular. Faktorët e rrezikut për sëmundje kardiovaskulare janë: gjinia mashkullore, mosha e shtyer, diabeti mellit, hipertensioni arterial, obeziteti. Pacientët me sëmundje të dokumentuar kardiovaskulare dhe cerebrale janë identifikuar si pjesë e popullatës me COVID-19 me sëmundshmëri dhe vdekshmëri shumë më të lartë se pjesa tjetër.

Rëndësia e enzimeve kardiake për ecurinë klinike të COVID-19

Rritja e vlerave të troponinës deri në 3-fishin e normës nuk paraqet rrezik për prani të iskemisë kardiake. Nëse troponina është shumë e rritur duhet bërë EKG si dhe duhet marrë në konsideratë faktorët tjerë që mund të rrisin atë (problemet renale, pneumonitë, etj.). Nëse përjashtohen këta faktorë dhe sërish EKG është normale ndërsa troponina e lartë, atëherë indikohet ekokardiografia për të vlerësuar funksionin e zemrës. Nëse EKG tregon elevim të segmentit ST, dhe vlerat e troponinës janë të larta, atëherë të vepohet sipas protokollit standard për trajtimin e infarktut akut të miokardit.

Rekomandim

- Te pacientët ambulatorë me COVID-19 nuk rekomandohet matja e d-dimerit, kohës së protrombinës, fibrinogjenit dhe trombociteve **(AIII)**.
- Te pacientët e spitalizuar me COVID-19, zakonisht maten parametrat hematologjik dhe të koagulimit, megjithëse aktualisht ka të dhëna të pamjaftueshme për ose kundër përdorimit të tyre (d-dimerit, kohës së protrombinës, fibrinogjenit dhe trombociteve).
- Pacientët ambulator me COVID-19 nuk duhet të marrin terapi me antiagregues ose antikoagulantë për parandalim të tromboembolisë, përveç nëse janë pacientë me sëmundje tjera shoqëruese që kërkojnë terapi të tillë **(AIII)**.
- Pacientët që janë me terapi me antiagregues ose antikoagulantë para diagnostikimit me COVID-19, duhet ta vazhdojnë atë **(AIII)**.
- Të gjithë pacientët e spitalizuar me COVID-19 duhet të marrin dozë profilaktike të antikoagulantëve **(AIII)**.
- Pacientët me COVID-19 që përjetojnë përkeqësim të gjendjes klinike kardiake, pulmologjike, neurologjike, duhet të kalojnë në doza terapeutike të antikoagulantëve **(AIII)**.
- Pas lirimimit nga spitali, terapia ambulatorë për mbrojtje nga tromboza duhet të vazhdohet te pacientët me rrezik të ulët për gjakderdhje dhe rrezik të lartë për trombozë **(BI)**.
- Pacientët me COVID-19 me shenja klinike të trombozës (arteriale ose venoze), edhe kur nuk ka mundësi diagnostike me imazheri, duhet të marrin antikoagulantë në doza terapeutike **(AIII)**.
- Pacientët me COVID-19 që kanë nevojë për dializë dhe diagnostikohen me trombozë duhet të trajtohen sipas protokollit standard të pacientëve pa COVID-19 **(AIII)**.
- Shtatzënat që diagnostikohen me COVID-19, dhe janë duke marrë terapi me antiagregues, duhet ta vazhdojnë atë **(AIII)**.
- Shtatzënat e spitalizuara me COVID-19, duhet të marrin terapi profilaktike me antikoagulantë, përveç nëse kanë kundëriindikacion **(BIII)**, ndërsa NOAC (rivaroxaban) nuk rekomandohet te gratë shtatzëna **(AIII)**.

- Heparina, LMWH dhe warfarina mund të përdoren te gratë gjdhënëse pasi nuk akumulohen në qumështin e nënës (AIII).

Dozimi:

Enoxaparin 4000-6000 IU SC (0.4-0.6 ml), 1 herë në ditë, varësisht prej masës trupore dhe faktorëve tjerë të rrezikut.

Enoxaparin 4000 IU SC, 2 herë në ditë, te pacientët me indeks të masës trupore $\geq 40 \text{ kg/m}^2$.

Enoxaparin 2000IU SC (0.2 ml), 1 herë në ditë, te të rriturit me insuficiencë të rëndë të veshkëve (ClCr 15-30 ml/min).

Nadroparin 3800 IU SC (0.4 ml), 1 herë në ditë, te pacientët me peshë $\leq 70 \text{ kg}$.

Nadroparin 5700 IU SC (0.6 ml), 1 herë në ditë, te pacientët me peshë $> 70 \text{ kg}$.

Te pacientët me tromboemboli venoze të dokumentuar ose të dyshuar apo me rrezik të lartë të koagulopatisë vaskulare preferohet doza terapeutike me Enoxaparin 1mg/kg PT çdo 12 h.

Në rast të dyshimit klinik dhe/ose dokumentimit të tromboembolisë venoze ose embolisë pulmonale preferohen dozat standarde terapeutike në kohëzgjatje prej 10 ditë (2x100 IU/kg SC). Pas 10 dite duhet të fillohet (nëse është e mundur) me përdorimin e varfarinës, të cilën duhet përdorur së paku 3 muaj.

Nëse te pacienti është dëshmuar trombocitopenia e indukuar nga heparina (HIT), (anti HIT pozitiv), terapia profillaktike të vazhdohet me fondaparin (1-2x 2.5 mg SC) apo me warfarinë (nëse është e mundur).

Përdorimi i terapisë me antikoagulantë te fëmijët: të përdoret vetëm nëse ekziston rrezik i lartë për tromboemboli (sëmundje kritike, gjendje hiperinflamatore, tromboemboli e mëparshme). Dozimi i enoxaparinës te fëmijët të bëhet duke u bërë titrimi i obliguar dhe përcjellja përmes matjes të anti-Xa.

-0.75mg/kg SC çdo 12 h për moshën < 2 muaj,

-0.5mg/kg SC çdo 12h për moshën 2 muaj deri 18 vjeç.

9.8. Trajtimi me antitropa monoklonalë neutralizues

Antitrupat monoklonalë neutralizues janë antitropa të dizajnuar për tu lidhur me proteinën gjembore të SARS-COV-2, e cila paraqet pjesën kryesore të virusit përmes së cilës SARS-COV-2 futet në qelizat e njeriut.

Arsyeshmëria e përdorimit të antitropave monoklonalë neutralizues të COVID-19

Bllokimi i lidhjes të SARS-COV-2 me receptorët në qelizat e njeriut mund ta pengojë përhapjen e virusit në trupin e njeriut.

Rekomandimet për përdorimin e antitropave monoklonalë neutralizues të COVID-19

Bamlanivimab 700mg dhe etesevimab 1400mg rekomandohen te pacientët e pahospitalizuar me formën e lehtë dhe të moderuar të COVID-19 dhe të cilët janë me rrezik të lartë për progresion klinik të sëmundjes **(AIIa)**

Casirivimab 1200mg dhe imdevimab 1200mg rekomandohen te pacientët e pahospitalizuar me formën e lehtë dhe të moderuar të COVID-19 dhe të cilët janë me rrezik të lartë për progresion klinik të sëmundjes **(AIIa)**

Terapia duhet të fillojë sa më shpejtë që është e mundur pasi të mirret rezultati pozitiv për SARS-COV-2 dhe brenda 10 ditë nga shfaqja e simptomave.

Antitrupat monoklonalë neutralizues nuk rekomandohen të përdoren te pacientët e hospitalizuar me COVID-19 **(AIIa)**

Administrimi dhe dozimi

Antitrupat monoklonalë neutralizues duhet të ipen nga profesionisti shëndetësor i kualifikuar. Administrimi i këtyre barërave mund të bëhet vetëm në institucione shëndetësore në të cilat profesionistët shëndetësorë kanë mundësi të përdorin barërat e nevojshëm për të trajtuar reaksionet anafilaktike.

-Çdo dozë e bamlanivimab përmban 700mg bamlanivimab në tretësirë prej 20ml.

-Çdo dozë e etesevimab përmban 700mg etesevimab në tretësirë prej 20ml.

-Koncentrimi i casirivimab është 120mg/ml.

-Koncentrimi i imdevimab është 120mg/ml.

Antitrupat monoklonalë neutralizues janë barëra të cilët ipen për trajtimin e COVID-19 të konfirmuar te pacientët me moshë ≥ 12 vjeç me kohëzgjatje të simptomave jo më tepër se 10 ditë, të cilët nuk kanë nevojë për oksigjenoterapi dhe të cilët janë me rrezik të lartë për të kaluar te format e rënda të COVID-19 (faktorët e rrezikut për të kaluar te format e rënda të COVID-19 përfshijnë: moshë ≥ 65 vjeç, obeziteti, sëmundjet kardiovaskulare duke përfshirë edhe hipertensionin, sëmundjet kronike të mushkërive duke përfshirë edhe astmën, diabeti melit, sëmundjet kronike e veshkëve, sëmundjet kronike të mëlçisë, pacientët e immunosuprimuar).

Popullatat specifike:

- Efikasiteti dhe siguria te pacientët pediatrik nën moshën 12 vjeç mbetet e papërcaktuar.
- Për pacientët ≥65 vjeç nuk ka nevojë për ndryshim të dozës.
- Nuk ka nevojë për ndryshim të dozës te pacientët me pamjaftueshmëri të veshkave.
- Nuk ka nevojë për ndryshim të dozës te pacientët me dëmtim të lehtë të mëlçisë, ndërsa efekti i këtyre barërave te pacientët me dëmtim të moderuar apo të rëndë të mëlçisë mbetet i papërcaktuar.
- Këta barëra nuk janë studiuar te gratë shtatzëna dhe te femrat në periudhën e laktacionit.

Kundërindikacionet:

Hipersenzitiviteti ndaj substancave aktive (L-histidina, L-histidina hidroklorur monohidrat, kloruri i natriumit, sukroza, polisorbati 80). Sipas të dhënave aktuale mundimi është efekti anësor më i shpeshtë, ndërsa efektet serioze anësore janë paraqitur te 1% e pacientëve.

Materiali: Materiali i nevojshëm për infuzion përfshin setin e infuzionit PVC. Përdorimi i filterit PES është i rekomanduar te ky set. Pasi të nxirret nga frigoriferi (2°C deri në 8°C) tretësira të lihet për 20 minuta para përdorimit.

Tabela 1. Administrimi i bamlanivimab dhe etesevimab te pacientët me peshë ≥50kg

Shto 20ml të bamlanivimab (1 dozë) dhe 40ml etesevimab (2 doza) me gjithsej 60ml tretësirë në qesen e infuzionit dhe administro si më poshtë ^a		
Vëllimi i qeses të infuzionit (tretësirë fiziologjike 0.9% NaCl)	Shkalla maksimale e infuzionit	Koha minimale e infuzionit
50ml	310ml/orë	21 minuta
100ml	310ml/orë	31 minuta
150ml	310ml/orë	41 minuta
250ml	310ml/orë	60 minuta

^a700mg bamlanivimab dhe 1400mg etesevimab shtohen në qesen e njejtë të infuzionit dhe administrohen së bashku si një infuzion intravenoz.

Tabela 2. Administrimi i bamlanivimab dhe etesevimab te pacientët me peshë <50kg

Shto 20ml të bamlanivimab (1 dozë) dhe 40ml etesevimab (2 doza) me gjithsej 60ml në qesen e infuzionit dhe administro si më poshtë ^a		
Vëllimi i qeses të infuzionit (tretësirë fiziologjike 0.9% NaCl)	Shkalla maksimale e infuzionit	Koha minimale e infuzionit
50ml	310ml/orë	21 minuta
100ml	310ml/orë	31 minuta
150ml	310ml/orë	41 minuta
250ml	266ml/orë	70 minuta

^a700mg bamlanivimab dhe 1400mg etesevimab shtohen në qesen e njejtë të infuzionit dhe administrohen së bashku si një infuzion intravenoz.

Tabela 3. Administrimi i casirivimab dhe imdevimab

Casirivimab dhe Imdevimab në dozë prej 2400mg^a. Shto 10ml casirivimab dhe 10 ml imdevimab me gjithsej 20ml në qesen e infuzionit dhe administro si më poshtë:		
Vëllimi i qeses të infuzionit (tretësirë fiziologjike 0.9% NaCl)	Shkalla maksimale e infuzionit	Koha minimale e infuzionit
50ml	210ml/orë	20 minuta
100ml	360ml/orë	20 minuta
150ml	510ml/orë	20 minuta
250ml	540ml/orë	20 minuta

^a1200mg casirivimab dhe 1200mg imdevimab shtohen në qesen e njejtë të infuzionit dhe administrohen së bashku si një infuzion intravenoz.

Qesja e përgaditur e infuzionit nuk duhet të tundet por të përzihet 10 herë me dorë duke e kthyer përmbys butësisht qesen e infuzionit. Qesja e përgaditur me infuzion duhet të ipet menjëherë. Të ruhet në frigorifer (2°C deri në 8°C) apo deri në 7 orë në temperaturë të dhomës duke përfshirë edhe kohën e infuzionit nëse administrimi i menjëhershëm nuk është i mundur. Infuzioni i përgaditur me antitropa monoklonal nuk duhet të administrohet në të njejtën kohë me barëra tjerë. Kompatibiliteti i antitropave monoklonalë neutralizues me tretësira fiziologjike përveç tretësirës 0.9% të NaCl është i panjohur.

Pacientët duhet të monitorohen klinikisht gjatë administrimit të antitropave monoklonalë neutralizues për rreth 1 orë pasi të ketë përfunduar infuzioni.

9.9. Trajtimi me plazmë konvalescente COVID-19 (PKC)

Administrimi i plazmës konvalescente COVID-19 të bëhet sipas udhëzuesit në fuqi (“UDHËZUES PËR TRAJTIM ME PLAZMË KONVALESCENTE TË PACIENTËVE ME COVID-19 SI TERAPI MBËSHTETËSE”, Janar 2021).

9.10. Trajtimi me suplemente

Vitamina C

- Nuk ka dëshmi të mjaftueshme për rekomandim për ose kundër përdorimit të vitaminës C për trajtimin e COVID-19 tek pacientë në gjendje kritike dhe jo kritike (NIH)

Vitamin D

- Nuk ka dëshmi të mjaftueshme për rekomandim për ose kundër përdorimit të vitaminës D për parandalimin ose trajtimin e COVID-19 (NIH)

Zinku

- Nuk ka dëshmi të mjaftueshme për rekomandim për ose kundër përdorimit të zinkut për trajtimin e COVID-19 (NIH)

Nuk duhet të përdoren shtesa zinku mbi dozën e rekomanduar për parandalimin e COVID-19, përveç në prova klinike (BIII).

9.11. Menaxhimi i pacientëve me COVID-19 në gjendje kritike-Sindroma e distresit akut respirator (ARDS)

I. Hemodinamika e shokut

1. Te të rriturit me COVID-19 në gjendje shoku, rekomandohet përdorimi i parametrave dinamik, temperatura trupore, koha e rimbushjes kapilare (nën 2 sekonda) dhe niveli i laktateve, për të vlerësuar reagimin ndaj aplikimit të lëngjeve (BIIa).

2. Njohja e shokut septik tek të rriturit kur infeksioni dyshohet ose konfirmohet: vazopresorët janë të nevojshëm për të mbajtur presionin arterial mesatar (MAP) ≥ 65 mmHg dhe laktatet janë ≥ 2 mmol/L, në mungesë të hipovolemisë (AII).

Sqarim:

- Në pamundësi të matjes së laktateve, përdorni presionin mesatar të gjakut (MAP) dhe shenjat klinike të perfuzionit për të definuar shokun.
- Kujdesi standard përfshin njohjen e hershme dhe trajtimet vijuese që duhet të bëhen menjëherë, brenda 1 ore nga njohja: terapi antimikrobike dhe fillimi i bolusit të lëngjeve dhe vazopresorëve për trajtimin e hipotensionit. Përdorimi i kateterëve venozë qendror dhe atyre arterial duhet të bazohet në disponueshmërinë e tyre dhe nevojat individuale të pacientit.

3. Aplikimi i lëngjeve te shoku septik, jepni 250–500 ml lëngje kristaloide si bolus i shpejtë në 15–30 minutat e para (AI).

Sqarim:

- Kristaloidet përfshijnë NaCl 0.9% dhe Ringer Lactat.
- Përcaktoni nevojën për boluse shtesë të lëngjeve (250–500 ml në të rritur) bazuar në përgjigjen klinike dhe përmirësimin e perfuzionit, duke rivlerësuar shenjat e mbingarkesës së lëngjeve pas çdo bolusi. Objektivat e perfuzionit përfshijnë MAP (> 65 mmHg), diurezë (>0.5 mL/kg/h), përmirësimi i perfuzionit të ekstremiteteve, koha e rimbushjes kapilare, frekuenca e zemrës, niveli i vetëdijes dhe laktatet.
- Te gratë shtatzëna, kompresioni i venës cava inferior mund të shkaktojë ulje të kthimit venoz dhe parangarkesës kardiake dhe mund të rezultojë në hipotension. Për këtë arsye,

gratë shtatzëna me sepsë dhe/ose shok septik mund të kenë nevojë të vendosen në pozicionin të dekubitusit lateral për të shmangur kompresionin.

4. Rekomandohet të mos përdoren kristaloide hipotonike, HES ose zhelatinë për zëvendësimin e vëllimit intravaskular te pacientët me COVID-19 dhe gjendje shoku **(AIIa)**.

Sqarim:

- HES dhe zhelatinat shoqërohen me rrezik të rritjes së vdekjeve dhe dëmtimit akut të veshkave krahasuar me kristaloidet. Tretësirat hipotonike (vs. izotonike) janë më pak efektive në rritjen e vëllimit intravaskular.

5. Rekomandohet të mos përdoren albuminat për zëvendësim akut të vëllimit intravaskular te pacientët me COVID-19 dhe gjendje shoku **(BIIa)**.

Sqarim:

- Ka studime që sugjerojnë albuminat kur pacientët kanë nevojë për sasi të konsiderueshme kristaloidesh, por ky rekomandim është i kushtëzuar dhe bazohet në prova me cilësi të ulët **(BIIb)**.

6. Rekomandohet administrimi i vazopresorëve kur gjendja e shokut vazhdon përkundër aplikimit të lëngjeve. Synimi fillestar i presionit të gjakut është MAP \geq 65 mmHg te të rriturit dhe përmirësimi i indikatorëve të perfuzionit indor **(AI)**.

7. Rekomandohet noradrenalina si vazopresor i linjës së parë **(AIIa)**. Mund të shtohet adrenalina për të arritur MAP e synuar **(CIIb)**.

8. Nuk rekomandohet aplikimi i dopaminës për trajtimin e shokut (AIIa), apo për mbrojtjen e funksionit të veshkave (doza renale) **(BIIa)**.

9. Rekomandohet përdorimi i dobutaminës (inotrop) te pacientët me shenja të perfuzionit të dobët dhe disfunksionit kardiak, pavarësisht aplikimit të lëngjeve dhe vazopresorëve **(BIII)**.

Sqarim:

- Vazopresorët (p.sh noradrenalina, adrenalina dhe dopamina) aplikohen në mënyrë më të sigurve përmes kateterit venoz qendror, por mund të administrohen edhe përmes venave periferike. Në këto raste përdorni një venë të madhe dhe monitoroni nga afër shenjat e ekstravazionit dhe nekrozës lokale të indeve.
- Monitoroni shpesh presionin e gjakut dhe titroni vazopresorët në dozën minimale të nevojshme për të ruajtur perfuzionin dhe parandaluar efektet anësore.

10. Rekomandohet vendosja e kateterit arterial dhe matja e presionit venoz qendror te pacientët që kanë nevojë për vazopresorë, nëse janë në dispozicion **(BIII)**.

II. Oksigjenimi dhe ventilimi

1. Rekomandohet njohja e menjëhershme e insuficiencës respiratore akute progresive, kur pacientët me distres respirator nuk reagojnë ndaj oksigjenoterapisë standarde **(AI)**

2. Te pacientët me COVID-19 dhe insuficiencë respiratore akute hipoksemike përkundër oksigjenoterapise standarde, sugjerohet përdorimi i “high-flow nasal cannula” (HFNC) **(BIIb)**.

3. Rekomandohet aplikimi i oksigjenit përmes HFNC para vendosjes në ventilim jo invaziv me presion pozitiv (noninvasive positive pressure ventilation-NIPPV) **(BIIa)**.

4. Kur HFNC nuk është në dispozicion ose nuk jep efektet e pritura, në mungesë të indikacioneve për intubim endotrakeal rekomandohet vendosja e pacientit në NIPPV **(BIIa)**.

5. Përdorimi i helmetës NIPPV krahasuar me maskën NIPPV është opcion, por nuk ka të dhëna të mjaftueshme për sigurinë ose efikasitetin e saj në COVID-19 **(CIII)**.

6. Te pacientët me COVID-19 dhe insuficiencë respiratore akute hipoksemike në oksigjenoterapi, rekomandohet që SpO2 të mbahet jo më i lartë se 96% **(AI)**.

Sqarim:

- Pacientët mund të vazhdojnë të kenë frymëmarrje të sforcuar ose hipoksemi edhe kur oksigjeni aplikohet përmes maskës faciale qese rezervuari (shpejtësia e rrjedhës së O₂ prej 10-15 L/min, e cila zakonisht është fluksi minimal i kërkuar për të ruajtur inflacionin e qeses (FiO₂ 0,60-0,95).
- Pacientët me insuficiencë respiratore hipoksemike dhe jostabilitet hemodinamik, insuficiencë multiorganike ose me vetëdije të turbullt, nuk duhet të vendosen në HFNC ose ventilim joinvaziv, por duhet të vendosen në ventilim mekanik invaziv.
- Pacientët që vendosen në HFNC ose ventilim joinvaziv duhet të jenë të monitoruar dhe të kujdesur nga personeli i trajnuar për të përdorur HFNC dhe/ose ventilim joinvaziv.
- Krahasuar me terapinë standarde të oksigjenit, HFNC mund të zvogëlojë nevojën për intubim. Sistemet e HFNC mund të japin deri në 60 L/min rrjedhje të

oksigenit dhe FiO₂ deri në 1.0. Kur merrni parasysh shpërndarjen e HFNC ose ventilimit joinvaziv jashtë kujdesit intensiv, trajnimi i stafit dhe vlerësimi i kapacitetit të oksigenit është i rëndësishëm.

7. Për pacientët me hipoksemi perzistente përkundër rritjes së O₂ suplementar, te të cilët nuk indikohet intubimi endotrakeal, rekomandohet të kthehen në pozite barkas (prone position) në gjendje të zgjuar, për të përmirësuar oksigjenimin **(CIIa)**.

8. Nuk rekomandohet prone pozicionimi i pacientëve me vetëdije të ruajtur si terapi shpëtuese për trajtimin e hipoksemisë refraktare, për të shmangur intubimin te pacientët që përndryshe i plotësojnë kriteret për intubim dhe ventilim mekanik **(AIII)**.

9. Nëse intubimi është i domosdoshëm, procedura duhet të kryhet përmes videolaringoskopit (nëse e keni në dispozicion) nga personi i trajnuar dhe me përvojë duke përdorur të gjitha masat paraprake mbrojtëse për të shmangur ekspozimin e gjatë ndaj virusit SARS-CoV-2 **(AII)**.

Sqarim:

- Pacientët me ARDS, veçanërisht ata obez dhe shtatzënat, mund të desaturatohen shpejt gjatë intubimit. Preferohet pre-oksigenimi me 100% FiO₂ për 5 minuta dhe përdorimi i një maske faciale me qese rezervuari. Mundësisht, shmangni ventilimin përmes ambubalonit për të zvogëluar ekspozimin ndaj aerosoleve.

10. Nuk ka rekomandime të qarta sa i përket kriterëve të intubimit. Sugjerohet që gjykimi klinik të bëhet në bazë të: përkeqësimit të shpejtë të gjendjes brenda orëve, mospërmirësim i gjendjes përkundër aplikimit të NIPPV me FiO₂ >0.6, hiperkapnia, frymëmarrje e sforcuar, vëllim tidal i lartë, përkeqësim i statusit mental, jostabilitet hemodinamik dhe dështim multiorganik **(CIII)**.

Sqarim:

Ka shumë diskutime dhe mëdyshje rreth kohës optimale të intubimit (intubim i hershëm apo intubim i vonshëm). Nje metanalizë nga 12 studime që përfshijnë rreth 9000 pacientë të sëmurë nga COVID-19 pothuajse në të gjitha kontinentet, tregon që koha e intubimit nuk ka efekt në vdekshmërinë e përgjithshme dhe në kohëzgjatjen e qëndrimit në kujdes intensiv.

11. Për pacientët me COVID-19 dhe ARDS rekomandohet ventilimi mekanik duke përdorur vëllim tidal më të ulët (4-8 ml/kg peshë të parashikuar trupore) **(AI)** dhe presion më të ulët inspirator (presioni plato <30 cmH₂O) **(AIIa)**.

Sqarim:

- Lejohet hiperkapnia permisive. Sedacioni i thellë mund të jetë i nevojshëm për të kontrolluar frymëmarrjen dhe për të arritur objektivat e vëllimit tidal.

12. Te pacientët me COVID-19 me ARDS të rëndë ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$) me hipoksemi refraktare përkundër optimizimit të ventilimit rekomandohet ventilimi në prone pozicion për 12-16 orë në ditë **(AIIa)**.

Sqarim:

- Ka pak dëshmi mbi prone pozicionimin te gratë shtatzëna me ARDS; mund të merret në konsideratë në shtatzëninë e hershme. Gratë shtatzëna në tremujorin e tretë mund të përfitojnë nga vendosja në pozicionin e dekubitusit lateral.

13. Te pacientët në ventilim mekanik me ARDS të moderuar dhe të rëndë ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$), rekomandohet bllokada neuromuskulare intermitente **(BIIa)**.

14. Rekomandohet bllokada neuromuskulare e vazhdueshme deri në 48 orë apo deri sa gjendja e pacientit të stabilizohet në keto raste: disinkroni e vazhdueshme me ventilator pavarësisht sedacionit të thellë apo në rastet kur kërkohet sedacion i thellë, kur perziston plato presioni i lartë, kur vëllimi tidal i synuar nuk mund të arrihet, te hipoksemia refraktare ose hiperkapnia **(BIII)**.

15. Te pacientët me COVID-19 me ARDS të moderuar ose të rëndë, rekomandohet strategjia me presion pozitiv në fund të ekspiriumit (positive end-expiratory pressure -PEEP) i lartë në vend të strategjisë me PEEP më të ulët **(BIIa)**.

16. Te pacientët me COVID-19 me ARDS të moderuar ose të rëndë sugjerohet individualizimi i PEEP ku gjatë titrimit pacienti monitorohet për efektet (e dobishme ose të dëmshme) dhe "driving pressure" (driving pressure=plato presioni - PEEP) **(BIII)**.

17. Shmangni shkëputjen e pacientit nga ventilatori, sepse kjo mund të rezultojë me humbjen e PEEP, atelektazë dhe rritjen e rrezikut të infektimit të punonjësve të kujdesit shëndetësor **(CIII)**.

Sqarim:

- Përdorni kateter me sistem të mbyllur për aspirimin e sekretit në rrugët e frymëmarrjes.

18. Rekomandohet strategji restriktive në menaxhimin e lëngjeve për pacientët me ARDS pa hipoperfuzion të indeve **(AI)**.

III. Dëmtimi akut renal dhe hemodializa

Rekomandim

Për pacientët e sëmurë kritik me COVID-19 që zhvillojnë dëmtim akut renal dhe kanë indikacion për hemodializë në mungesë të “continuous renal replacement therapy “(CRRT) rekomandohet hemodializa intermitente **(BIII)**.

IV. Terapia farmakologjike

1. Te pacientët me formë të rëndë ose kritike të COVID-19, sugjerohet përdorimi i dexamethasonit 6 mg/24h për 10 ditë **(AI)**.
2. Te pacientët në ventilim mekanik në gjendje kritike nga COVID-19, nuk sugjerohet përdorimi i remdesevirit, përveç nëse ka filluar më parë trajtimi dhe ka progreduar sëmundja deri në ventilim mekanik invaziv, të kompletohet 5 ditëshi i aplikimit të remdesvirit **(BIII)**.
3. Rekomadohet përdorimi i tocilizumabit te pacientët me COVID-19 nëse nuk ka evidencë për infeksion bakterial, nëse pacienti ka nevojë për oksigjen suplementar dhe ka nivelin e CRP \geq 75 mg/L, brenda 48 orëve nga fillimi i aplikimit të HFNC dhe NIPPV ose ventilimit mekanik **(AI)**.
4. Te pacientët me formë të rëndë ose kritike të COVID-19 rekomandohet përdorimi i profilaksës farmakologjike për tromboembolinë venoze **(AI)**.
5. Te pacientët që janë në HFNC dhe NIPPV ose ventilimit mekanik dhe janë në doze standarde profilaktike të heparinës me peshë të ulët molekulare konsiderohet rritja e antikoagulantit në dozë intermediare. Rivlerësoni për tromboemboli venoze dhe rrezik për gjakderdhje në baza ditore **(BIII)**.

Sqarim:

- Doza intermediare definohet si dyfishim i dozës profilaktike dhe ordinohet dy herë në ditë.
6. Për pacientët në gjendje të rëndë apo kritike nga COVID-19 dhe që nuk ka evidencë të tromboembolisë venoze, nuk sugjerohet aplikimi i dozave terapeutike të antikoagulantit jashtë hulumtimeve klinike **(BIIb)**.
 7. Nuk sugjerohet përdorimi i imunoglobulinave te pacientët kritik me COVID-19 **(CIII)**.

8. Testi i PCT mund të jetë i dobishëm në identifikimin e infeksioneve bakteriale (CIII).
9. Te pacientët e intubuar të dyshimtë për COVID-19, sugjerohet marrja e mostres nga pjesa e rrugëve të poshtme respiratore -aspirat bronkial përmes tubusit endotrakeal (BIIB).
10. Nëse fillohet me përdorimin e antibiotikëve, rekomandohet që përdorimi i tyre të rivlerësohet pas marrjes së rezultateve mikrobiologjike (AIII).
11. Nëse dyshoni për infeksion spitalor me origjinë bakteriale dhe fungale, të fillohet me antimikrobikë në bazë të epidemiologjisë lokale (shih kutia 1 e kapitullit për antibiotikë).

V. Oksigjenimi përmes membranës ekstrakorporale (ECMO)

Nuk ka të dhëna të mjaftueshme për të rekomanduar për apo kundër përdorimit të ECMO-s te pacientët me COVID-19 me ARDS të rëndë dhe hipoksemi refraktare.

Tabela 4. Ndërhyrjet për të parandaluar komplikimet te pacientët e spitalizuar dhe të sëmurë kritik me COVID-19

Rezultati i parashikuar	Ndërhyrjet
Reduktimi i ditëve në ventilim mekanik invaziv	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Përdorni protokollet e shkëputjes nga ventilatori që përfshijnë vlerësimin e përditshëm të gatishmërisë për të marrë frymë në mënyrë spontane ▪ Minimizoni sedacionin e vazhdueshëm ose intermitent, duke titruar (sedacion i lehtë nëse nuk kundërrindikohet) ose duke ndërprerë çdo ditë sedacionin ▪ Mobilizim i hershëm ▪ Zbatimi i pikave më poshtme si një paketë kujdesi (gjithashtu mund të zvogëlojnë deliriumin), siç janë koordinimi i zgjimit dhe frymëmarrjes, vlerësimi / menaxhimi i deliriumit dhe lëvizshmëria e hershme
Reduktimi i incidencës së VAP (ventilator-associated pneumonia)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mbajeni pacientin në pozitë gjysmë të shtrirë (lartësia e kreu të shtratit 30-45°) ▪ Përdorni kateterë me sistem të mbyllur për aspirim ▪ Përdorni një qark të ri për ventilator për secilin pacient; ▪ Ndërroni lagështuesin (humidifikues) kur nuk funksionon, kur është i ndotur ose çdo 5-7 ditë

Reduktimi i incidencës së infeksioneve të gjakut - të lidhura me kateterët venoz dhe arterial	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Përdorni një check-listë kontrolli të verifikuar nga një vëzhgues përgjatë gjithë procedurës, si një kujtues për secilin hap të nevojshëm gjatë procedurave sterile dhe si një kujtesë ditore për të hequr kateterin nëse nuk nevojitet më
Reduktimi i incidencës së ulçerave nga presioni	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ndërrojani pozitën pacientit çdo 2 orë
Reduktimi i incidencës së stres ulçerës dhe gjakderdhjes GI	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Filloni sa më herët me ushqim enteral (brenda 24–48 orëve nga pranimi) ▪ Administroni bllokues të H2 receptorëve ose inhibitorë të pompës protonike tek pacientët me faktorë të rrezikut për gjakderdhje gastrointestinale. Faktorët e rrezikut përfshijnë ventilimin mekanik ≥ 48 hours, koagulopatitë, hemodializa, sëmundjet e mëlcisë, komorbiditete multiple
Reduktimi i zhvillimit të rezistencës antimikrobike	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Përdorini protokollet e de-eskalimit sapo pacienti të jetë satbil klinikisht dhe nuk ka evidence për infeksion bacterial
Reduktimi i efekteve të padëshiruara nga barnat	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aplikoni terapinë empirike antimikrobike për kohën më të shkurtër të mundshme, për të parandaluar nefrotoksicitetin, dhe efekte të tjera anësore nga përdorimi i panevojshëm antimikrobik
Promovoni përshkrimin dhe përdorimin e duhur të antimikrobikëve gjatë pandemisë COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mos u përshkruani antibiotikë pacientëve të dyshuar ose të konfirmuar me COVID-19 me dyshim të ulët për një infeksion bakterial, për të shmangur efektet anësore afatshkurtra të antibiotikëve tek pacientët dhe pasojat negative afatgjata të rritjes së rezistencës antimikrobike

Format e sëmundjes dhe rekomandimet për trajtim:

Pacientët jo të spitalizuar me forma të lehta dhe të moderuara të COVID-19:	Për pacientët që nuk janë në rrezik të lartë për progresion të sëmundjes, siguro terapi mbështetëse dhe simptomatike (AIII)
Pacientët e spitalizuar që nuk kanë nevojë për mbështetje me oksigjen:	Nuk ka të dhëna të mjaftueshme për të rekomanduar për apo kundër përdorimit të remdesivirit. Për pacientët me rrezik të lartë për progresion të sëmundjes, remdesiviri mund të jetë i përshtatshëm.
Pacientët e spitalizuar që kanë nevojë për mbështetje me oksigjen:	Përdor një nga opsionet e mëposhtme: - Remdesivir (psh.për pacientët që kanë nevojë për mbështetje minimale me O2) (BIIa) - Dexamethasone plus Remdesivir (psh. te pacientët me rritje të vazhdueshme të nevojave për oksigjen (BIII) - Dexamethason (psh. Kur nuk është e mundur të përdoret terapia e kombinuar me Remdesivir) (BI)
Pacientët e spitalizuar që kërkojnë mbështetje me oksigjen përmes HFNC ose ventilimit joinvaziv:	Përdor një nga opsionet e mëposhtme: - Dexamethason (AI) - Dexamethason plus Remdesivir (BIII) Për pacientët e spitalizuar rishtas me rritje të vazhdueshme të nevojave për oksigjen dhe inflamacion sistematik: -shto Tocilizumabin njërit nga opsionet e sipërpërmendura (BIIa)
Pacientët e spitalizuar që kërkojnë ventilim mekanik ose ECMO:	- Dexamethason (AI) Për pacientët në 24 orët e para të spitalizimit në njësitë e kujdesit intenziv: -- Dexamethason plus tocilizumab (BIIa)

Figura 1. Algoritmi i trajtimit të COVID-19 sipas formës të sëmundjes (adaptuar nga udhërrëfyesi i NIH).

10. Shkurtesat

ALT Alaninë aminotransferaza

BMI Body Mass Index (Indeks i masës trupore)

CDC Center for Disease Control

CrCl Klirens i kreatinës

ECDC European Center for Disease Control

IKShPK Instituti Kombëtar i Shëndetësisë Publike të Kosovës

KPSh Kujdes parësor shëndetësor

MIQ Mjekimi qendror intenziv

MSh Ministria e Shëndetësisë

OBSH Oganizata Botërore e Shëndetësisë

UK Udhërrëfyes klinik

ECMO Oksigjenimi përmes membranës ekstrakorporale

NIH National Institut of Health

EMA Agjensioni European i Barnave

FDA Autoriteti Rregullativ i Barnave

PKC Plazma konvalescente

MAP Presioni mesatar i gjakut

HES - 6% hydroxyethyl starch

11. Shtojcat

Tabela 1S. PNEUMONIA KOMUNITARE: PËRSHKRIMI I ANTIBIOTIKËVE

Përzgjedhja e antibiotikëve: personat ≥ 18 vjeç

Antibiotiku ¹	Dozimi dhe kohëzgjatja e terapisë ²
Përzgjedhja e parë e antibiotikut, nëse pasqyra klinike është e lehtë (bazuar në vlerësimin klinik dhe rezultatin e CRB 65 me vlerë 0, ose rezultatin CURB 65 me vlerë 0 ose 1) ³	
Amoxicillin	500 mg tri herë në ditë me rrugë orale ose IV ⁴ në kohëzgjatje totale prej 5 ditësh ⁵
Antibiotikët alternativë, në rast se sëmundja ka pasqyrë të lehtë klinike, nëse pacienti është alergjik ndaj penicilinës ose në rastet kur terapia me amoksicilinë është joadekuate (p.sh. dyshohet në pneumoni atipike) ³	
Clarithromycin	500 mg dy herë në ditë per os ose me rrugë IV në kohëzgjatje prej 5 ditësh ⁵
Erythromycin (në shtatzëni)	500 mg katër herë në ditë per os, gjithsejt 5 ditësh ⁵
Doxycycline	200 mg në ditën e parë, pastaj 100 mg një herë në ditë për 4 ditë (kurs 5-ditor në total) ⁵
Përzgjedhja e parë e antibiotikëve nëse sëmundja ka pasqyrë mesatare klinike (bazuar në vlerësimin klinik dhe rezultatin e CRB 65 me vlerë 1 ose 2, ose rezultatin CURB65 me vlerë 2); mundësisht, terapia të bazohet në rezultatet mikrobiologjike ³	
Amoxicillin, <i>në kombinim me (nëse dyshohet në pneumoni atipike):</i>	500 mg tre herë në ditë me rrugë orale ose IV ⁴ në kohëzgjatje prej 5 ditësh (mund të përdoren doza më të larta) ⁵
Clarithromycin ⁶ ose	500 mg dy herë në ditë me rrugë orale ose IV për 5 ditësh ⁵
Erythromycin ⁶ (në shtatzëni)	500 mg, katër herë në ditë për 5 ditësh ⁵
Antibiotikët alternativë në rastet kur sëmundja ka pasqyrë klinike të moderuar; në rastet e alergjisë ndaj penicilinaeve; mundësisht, të bazuara në rezultatet mikrobiologjike ³	
Clarithromycin	500 mg dy herë në ditë për per os; ose IV ⁴ në kohëzgjatje prej 5 ditësh ⁵
Azithromycin	500 mg një herë në ditë per os, për 3 ditë me rradhë ⁵
Antibiotikët e përzgjedhjes së parë në rastet e sëmundjes me pasqyrë të rëndë klinike (bazuar në vlerësimin klinik dhe rezultatin e CRB 65 me vlerë 3 ose 4, ose rezultatin CURB 65 me vlerë 3-5); mundësisht, të bazuara në rezultatet mikrobiologjike ³	
Co - amoxiclav <i>në kombinim me:</i>	500/125 mg, tre herë në ditë, per os ose 1.2 g, tre herë në ditë me rrugë IV ⁴ , në kohëzgjatje prej 5 ditësh ⁵
Clarithromycin ose	500 mg, dy herë në ditë, per os ose me rrugë IV për 5 ditë me rradhë ⁵

Erythromycin (në shtatzëni) ⁵	500 mg katër herë në ditë per os për 5 ditë ⁵
Antibiotikët alternativë në rastet e sëmundjes me pasqyrë të rëndë klinike; në rastet me alergji ndaj penicilinës; mundësisht, të bazuar nga rezultatet mikrobiologjike ³	
Levofloxacin	500 mg dy herë në ditë me rrugë orale ose IV në kohëzgjatje prej 5 ditësh ⁵
<p>¹ Shikoni Regjistrin e Barnave të AKPM për përdorim dhe dozim të përshtatshëm tek grupet specifike të popullatës, siç janë pacientët me dëmtime hepatike e renale, shtatzënat, gjdhënëset dhe administrimi i antibiotikëve me rrugë intravenoze.</p> <p>² Dozat orale janë për ilaçe që lirohen menjëherë.</p> <p>³ Përzgjedhni së pari antibiotikët oralë nëse personi mund të marrë ilaçe me rrugëorale dhe nëse ashpërsia e gjendjes së tyre klinike nuk kërkon përdorimin e antibiotikëve intravenozë.</p> <p>⁴ Rishikoni përdorimin e antibiotikëve intravenozë pas 48 orëve dhemundësisht merrni në konsideratë të kaloni në antibiotikët oralë.</p> <p>⁵ Ndalni trajtimin me antibiotikë pas një totali prej 5 ditësh (3 ditë me azitromicinë), përveç rasteve kur pacienti ka gjendje jostabile klinike (bazuar në vlerësimin klinik, duke marrë parasysh këta faktorë: ethet në 48 orët e fundit, tensionin, rrahjet e zemrës, ritmin e frymëmarrjes dhe saturimin me oksigjen).</p> <p>⁶ Nëse dyshohet për pneumoni atipike, atëherë merrni në konsideratë të shtoni në terapi edhe një makrolid bashkë me amoksisilinën. Rishikoni rezultatet e laboratorit mikrobiologjik dhe ndërpreni dhënie e makrolideve nëse nuk janë izoluar bakteret atipike.</p>	

***VLERËSIMI I ASHPËRSISË SË PNEUMONISË TEK TË RRRITURIT**

Udhëzimi NICE për pneumoninë tek të rriturit rekomandon që profesionistët shëndetësor të përdorin vlerësimin klinik së bashku me rezultatin CRB 65 ose CURB 65 për të vlerësuar ashpërsinë e pneumonisë komunitare.

Pneumonia e rëndë e fituar në komunitet tek fëmijët dhe të rinjtë

Karakteristikat e kësaj pneumonie përfshijnë vështirësi në frymëmarrje, saturimi me oksigjeni më pak se 90%, rritje e pulsit të zemrës, gërrhitje, tërheqje e rëndë e gjoksit, paaftësi për t'u ushqyer me gjë ose për të pirë, letargji dhe ulje e nivelit të vetëdijes.

CRB 65

CRB 65 përdoret në kujdesin parësor për të vlerësuar rrezikun e vdekshmërisë 30-ditore tek të rriturit me pneumoni. Rezultati llogaritet duke dhënë nga 1 pikë për secilën nga veçoritë e mëposhtme prognostike: konfuzion, shpeshësia e frymëmarrjes ≥ 30 / minutë, presion i ulët sistolik (<90 mmHg) ose diastolik [≤ 60 mmHg], mosha ≥ 65 vjeç).

Rreziku i vdekjes llogaritet si vijon:

- 0: rrezik i ulët (rreziku i vdekshmërisë është më pak se 1%)
- 1 ose 2: rrezik i ndërmjetëm (rreziku i vdekshmërisë është 1-10%)
- 3 ose 4: rrezik i lartë (rreziku i vdekshmërisë është më shumë se 10%).

CURB 65

CURB 65 përdoret në spital për të vlerësuar rrezikun e vdekshmërisë 30-ditore tek të rriturit me pneumoni. Rezultati llogaritet duke dhënë 1 pikë për secilën nga veçoritë e mëposhtme prognostike: (konfuzion, urea më shumë se 7 mmol / litër, shpeshësia e frymëmarrjes ≥ 30 / minutë, presion i ulët sistolik (<90 mmHg) ose diastolik [≤ 60 mmHg], mosha ≥ 65 vjeç). Rreziku i vdekjes llogaritet si vijon:

- 0 ose 1: rrezik i ulët (rreziku i vdekshmërisë është më pak se 3%)
- 2: rrezik i ndërmjetëm (3-15%)
- 3-5: rrezik i lartë (rreziku i vdekshmërisë është më i madh se 15%).

Të rriturit me rezultatin 1 dhe veçanërisht 2 janë në rrezik të rritur për vdekje (duhet të udhëzohen në spital), kurse ata me rezultat prej 3 ose më shumë janë në rrezik të lartë të vdekjes (urgjentisht duhet të dërgohen në spital).

Tabela 1Sa. PNEUMONIA KOMUNITARE: PËRSHKRIMI I ANTIBIOTIKËVE

Përzgjedhja e antibiotikëve: fëmijët dhe të rinjtë < 18 vjeç

Antibiotiku¹	Doza dhe kohëzgjatja e terapisë²
Fëmijët nën 3 muaj – Referoni te pediatri dhe trajtoni me antibiotikë me rrugë intravenoze në përputhje me udhëzimin NICE për trajtimin e etheve të fëmijët e moshës nën 5 vjeç.	
Fëmijët e moshës ≥ 3 muaj - Përzgjedhja e parë e trajtimit me antibiotikë në rastet e sëmundjes me simptoma ose shenja të lehta dhe mesatare (jo të rënda), bazuar në vlerësimin klinik ³	
Amoxicillin	<p>Dozat orale:</p> <p>3-11 muaj, 125 mg, tre herë në ditë në kohëzgjatje prej 5 ditësh⁴</p> <p>1-4 vjet, 250 mg tre herë në ditë për 5 ditë⁴</p> <p>5-17 vjet, 500 mg tre herë në ditë për 5 ditë⁴</p> <p>Doza IV⁵:</p> <p>3 muaj deri në 17 vjet, 30 mg / kg, tre herë në ditë (maksimumi 500 mg për dozë)</p>
Fëmijët e moshës ≥3 muaj - Antibiotikët alternativë nëse sëmundja nuk ka simptoma ose shenja të rënda klinike (bazuar në vlerësimin klinik); në rastet e alergjisë ndaj penicilinës ose në rastet kur amoxicilina është e opcion joadekuat (p.sh. nëse dyshohet për pneumoni atipike) ³	
Clarithromycin	<p>Dozat orale, mosha prej 3 muaj deri në 11 vjet:</p> <p>Nën 8 kg, 7.5 mg / kg, dy herë në ditë, në kohëzgjatje prej 5 ditësh⁴</p> <p>8 deri në 11 kg, 62.5 mg, dy herë në ditë për 5 ditë⁴</p> <p>12 deri 19 kg, 125 mg dy herë në ditë për 5 ditë⁴</p> <p>20 deri 29 kg, 187.5 mg dy herë në ditë për 5 ditë⁴</p> <p>30 deri 40 kg, 250 mg dy herë në ditë për 5 ditë⁴</p> <p>Doza IV⁵, 3 muaj deri në 11 vjet:</p> <p>7.5 mg / kg dy herë në ditë (maksimumi 500 mg në dozë)⁴</p> <p>12-17 vjet:</p> <p>250 mg deri 500 mg, dy herë në ditë me rrugëorale ose 500 mg dy herë në ditë me rrugë IV⁵ për 5 ditë gjithsej⁴</p>
Erythromycin (në shtatzëni)	8-17 vjet, 250 mg deri 500 mg, per os, katër herë në ditë për 5 ditë me rradhë ⁴
Doxycycline	12-17 vjet, 200 mg në ditën e parë, pastaj 100 mg një herë në ditë, per os, për 5 ditë ⁴
Antibiotikët e përzgjedhjes së parë, nëse sëmundja ka simptoma ose shenja të rënda klinike (bazuar në vlerësimin klinik); mundësisht, përshkrimi të bazohet në rezultatet mikrobiologjike ³	

Co-amoxiclav	<p>Dozat orale:</p> <p>3-11 muaj, 0,5 ml / kg suspenszion 125/31, tre herë në ditë për 5 ditë me rradhë⁴</p> <p>1-5 vjet, 10 ml suspenszion 125/31 tre herë në ditë ose 0,5 ml / kg suspenszion 125/31 tre herë në ditë për 5 ditë⁴</p> <p>6-11 vjet, 10 ml suspenszion 250/62, tre herë në ditë ose 0.3 ml / kg suspenszion 250/62, tre herë në ditë për 5 ditë⁴</p> <p>12-17 vjeç, 500/125 mg, tre herë në ditë për 5 ditë⁴</p> <p>Doza IV⁵:</p> <p>3 muaj deri në 17 vjet, 30mg / kg, tre herë në ditë (maksimumi 1.2 g në dozë tre herë në ditë)⁴</p>
<p><i>Nnëse dyshohet në pneumoni atipike, të kombinohet me:</i></p> <p>Clarithromycin ose</p>	Shikoni dozat orale dhe IV më lart; për gjithsejt 5 ditë terapi ⁵
Erythromycin (edhe te shtatzënat)	Shikoni dozat orale më lart; për gjithsej 5 ditë me terapi ⁵
Për antibiotikët alternativë, në rastet kur sëmundja ka simptoma ose shenja të rënda klinike (bazuar në vlerësimin klinik), në rast të alergjisë ndaj penicilinës; bazohuni në rezultatet mikrobiologjike dhe konsultoni mikrobiologun	
<p>¹ Shikoni Regjistrin e Barnave të AKPM për përdorim dhe dozim të përshtatshëm në grupet specifike, p.sh., në dëmtimet e mëlqisë, dëmtimet e veshkave, shtatzëni dhe ushqyerje me gjë dhe administrim intravenoz të antibiotikëve.</p> <p>² Dozat orale janë për ilaçe që lirohen menjëherë. Përshkruesit duhet të përdorin kriteret e grup-moshave dhe faktorë të tjerë të tillë si ashpërsia e sëmundjes dhe pësia e fëmijës në raport me mesataren për moshatarët e vet.</p> <p>³ Nëse pacienti mund të gjellet pa problem dhe gjendja e tij klinike nuk kërkon terapi me rrugë brendavenoze, atëherë jepni antibiotikët e përzgjedhjes së parë me rrugë orale.</p> <p>⁴ Nëse pacienti ka gjendje klinike të qëndrueshme, atëherë ndërpreni terapinë me antibiotikë pas 5 ditësh.</p> <p>⁵ Rishikoni terapinë brendavenoze me antibiotikë pas 48 orësh dhe merrni në konsideratë kalimin në terapinë orale me antibiotikë.</p>	

Tabela 2S. PNEUMONIA SPITALORE: PËRSHKRIMI I ANTIBIOTIKËVE

Përzgjedhja e antibiotikëve: personat ≥ 18 vjeç

Antibiotiku¹	Dozimi dhe kohëzgjatja e trajtimit²
Zgjedhja e parë: antibiotiku oral për pacientë me simptoma ose shenja të lehta të sëmundjes dhe që nuk ka potencial të lartë për të krijuar rezistencë antimikrobike ³ (mundësisht, përzgjedhja të bazohet në rezultatet mikrobiologjike)	
Co-amoxiclav	500/125 mg; tre herë në ditë, për 5 ditë rresht dhe pastaj të rishikohet terapia ⁴
Antibiotikët alternativë oral: për pacientë me simptoma ose shenja të lehta të sëmundjes dhe që nuk kanë potencial të lartë për të krijuar rezistencë antimikrobike ³ ; në rastet kur pacienti është alergjik ndaj penicilinës ose në rastet kur nuk mund të jepet ko-amoksikllavi. Në përzgjedhjen e antibiotikut bazohuni në rezultatet e laboratorit të mikrobiologjisë dhe në të dhënat epidemiologjike lokale të rezistencës antimikrobike. Opcionet e mundshme terapeutike janë:	
Doxycycline	200 mg në ditën e parë; pastaj nga 100 mg, një herë në ditë për 4 ditë rresht (kursi 5 ditor) dhe pastaj rishikoni terapinë ⁴
Cefalexin (kujdes te alergjia ndaj penicilinës)	500 mg, dy ose tre herë në ditë (doza mund të rritet në 1-1.5 gram tre ose katër herë në ditë) në kohëzgjatje prej 5 ditësh dhe pastaj rishikoni terapinë ⁴
Levofloxacin ⁶ (vetëm nëse kaloni nga terapia intravenoze me levofloxacin, në konsultë me specialistin; merrni parasysh edhe problemet e sigurisë së këtij medikamenti ⁷)	500 mg, një herë ose dy herë në ditë për 5 ditë rresht dhe pastaj rishikoni terapinë ⁴
Zgjedhja e parë me antibiotikët brendavenozë - nëse pacienti ka simptoma ose shenja të rënda të sëmundjes (p.sh. sepsë) ose ka potencial më të lartë të shfaqjes së rezistencës antimikrobike ³ . Rishikoni terapinë me antibiotikët brendavenozë çdo 48 orë; merrni parasysh kalimin në antibiotikët oralë për 5 ditë me rradhë dhe më pas rishikoni terapinë ⁴ . Në përzgjedhjen e antibiotikut bazohuni në rezultatet e mikrobiologjisë dhe të dhënat epidemiologjike lokale të rezistencës antimikrobike. Opcionet e mundshme terapeutike janë:	
Piperacillin me tazobaktam	4.5 g, tre herë në ditë (nëse ka infeksion të rëndë, atëherë doza rritet në 4.5g katër herë në ditë)
Ceftazidime	2 g, tre herë në ditë
Ceftriaxone	2g, një herë në ditë
Cefuroxime	750 mg tre herë në ditë (nëse ka infeksion të rëndë, atëherë doza rritet në 750 mg katër herë në ditë ose 1.5 g tre ose katër herë në ditë)

Meropenem	0.5 deri në 1g, tre herë në ditë
Ceftazidime me avibactam	2 / 0.5 g tre herë në ditë
Levofloxacin ⁶ (merrni parasysh edhe problemet e sigurisë së këtij medikamenti ⁷)	500 mg një herë ose dy herë në ditë (përdorni dozë më të lartë nëse pacienti ka infeksion të rëndë)
Antibiotikët që duhet shtuar nëse dyshohet ose konfirmohet infeksioni me MRSA (terapi e dyfishtë me një antibiotik që jepet me rrugë brendavenoze), të renditur në vijim:	
Vancomycin ⁵	15-20 mg / kg, dy ose tre herë në ditë me rrugë IV, rregulluar sipas përqëndrimit të vankomicinës në serum; te sëmundjet serioze klinike, doza e ngarkimit prej 25-30 mg / kg (maksimumi 2g për dozë)
Teicoplanin ⁵	Fillimisht 6 mg / kg çdo 12 orë për 3 doza, pastaj 6 mg / kg një herë në ditë
Linezolid (nëse nuk mund të përdoret vankomicina; vetëm në konsultë me specialistin)	600 mg dy herë në ditë per os ose IV

¹ Shikoni Regjistrin e Barnave të AKPM për përdorim dhe dozim të përshtatshëm në grupet specifike, p.sh.te pacientët me dëmtime të mëlqisë e veshkave, shtatzënat, gjdhënëset dhe administrim intravenoz të antibiotikëve (ose, kur është më e përshtatshme terapia me rrugë intramuskulare).

² Dozat orale janë për ilaçe që lirohen menjëherë.

³ Rreziku më i lartë i rezistencës përfshin simptoma ose shenja që fillojnë më shumë se 5 ditë pas pranimit në spital, me komorbiditet përkatës siç janë sëmundja e rëndë e mushkërive ose imunosupresioni, përdorimi i antibiotikëve të spektrit të gjerë kohëve të fundit, kolonizimi me baktere rezistente ndaj barnave dhe qëndrimi në spital apo shtëpi të pleqve gjatë kohëve të fundit.

⁴ Rishikoni trajtimin pas një totali prej 5 ditësh të terapisë me antibiotikë dhe merrni parasysh ndërprerjen e dhënies së antibiotikut nëse pacienti ka gjendje klinike të qëndrueshme.

⁵ Shikoni Regjistrin e Barnave të AKPM për informacion mbi monitorimin e parametrave të pacientit dhe monitorimin e ilaçeve terapeutike.

⁶ Nuk është i licencuar për pneumoni spitalore. Përshkruesi duhet të ndjekë udhëzimet përkatëse profesionale, duke marrë përgjegjësinë e plotë për vendimin. Duhet të merret dhe dokumentohet pëlqimi me shkrim. Për informacion të mëtejshëm, shihni Praktikat e Mira të Këshillit të Përgjithshëm Mjekësor në përshkrimin dhe administrimin e ilaçeve dhe pajisjeve.

⁷ Konsultoni literaturën për kufizimet dhe kujdesin në përdorimin e fluorokinoloneve për shkak të raporteve shumë të rralla të efekteve anësore, potencialisht afatgjata ose të pakthyeshme që prekin sistemin muskuloskeletor dhe atë nervor. Vërejtjet përfshijnë ndalimin e menjëhershëm të trajtimit në rast të shfaqjes së shenjave të para të një reaksioni serioz negativ (si p.sh. tendonitis), përshkrimin me kujdes tek personat mbi 60 vjeç dhe shmangien e bashkëadministrimit me kortikosteroide (Mars 2019).

Tabela 2Sa. PNEUMONIA SPITALORE: PËRSHKRIMI I TERAPISË ANTIMIKROBIKE

Përzgjedhja e antibiotikëve: fëmijët dhe të rinjtë- mosha prej 1 muajsh deri në 18 vjet

Antibiotiku ¹	Dozimi dhe kohëzgjatja e terapisë ²
Zgjedhja e parë: antibiotiku oral për pacientë me simptoma ose shenja të lehta të sëmundjes dhe që nuk ka potencial të lartë për të krijuar rezistencë antimikrobike ³ (mundësisht, përzgjedhja të bazohet në rezultatet mikrobiologjike)	
Co-amoxiclav	1-11 muaj, 0,5 ml / kg e suspensionit 125/31, tre herë në ditë për 5 ditë rresht, pastaj e rishikoni terapisë ⁴ 1-5 vjet, 10 ml suspension 125/31, tre herë në ditë ose 0,5 ml / kg suspension 125/31, tre herë në ditë për 5 ditë, pastaj rishikoni terapisë ⁴ 6-11 vjet, 10 ml suspension 250/62, tre herë në ditë ose 0.3 ml / kg suspension 250/62, tre herë në ditë për 5 ditë, pastaj rishikoni terapisë ⁴ 12-17 vjet, 500/125 mg tre herë në ditë për 5 ditë, pastaj

	rishikoni terapinë ⁵
Antibiotiku alternativ oral te pacientët me simptoma ose shenja të lehta të sëmundjes dhe që nuk kanë potencial të lartë për të krijuar rezistencë antimikrobike ³ ; nëse pacienti është alergjik ndaj penicilinës ose në rast se nuk mund të jepet ko-amoksiklavi.	
Clarithromycin	1 muaj deri në 11 vjet: Nën 8 kg, 7.5 mg / kg, dy herë në ditë për 5 ditë dhe më pas rishikoni terapinë ⁴ ; 8-11 kg, 62.5 mg, dy herë në ditë për 5 ditë dhe më pas rishikoni ⁴ 12-19 kg, 125 mg dy herë në ditë për 5 ditë dhe më pas rishikoni; 20-29 kg, 187.5 mg, dy herë në ditë për 5 ditë, pastaj rishikoni ⁴ 30-40 kg, 250 mg, dy herë në ditë për 5 ditë, pastaj rishikoni ⁴ 12-17 vjet, 500 mg dy herë në ditë për 5 ditë në total, pastaj rishikoni terapinë ⁴
Opsione të tjera mund të jenë të përshtatshme dhe duhet të bazohen në këshillat e mikrobiologut dhe të dhënat epidemiologjike lokale të rezistencës antimikrobike	
Zgjedhja e parë me antibiotikët brendavenozë - nëse pacienti ka simptoma ose shenja të rënda të sëmundjes (p.sh. sepsë) ose ka potencial më të lartë të shfaqjes së rezistencës antimikrobike ³ . Rishikoni terapinë me antibiotikët brendavenozë çdo 48 orë; merrni parasysh kalimin në antibiotikët oralë për 5 ditë me rradhë dhe më pas rishikoni terapinë ⁴ .	
Në përzgjedhjen e antibiotikut bazohuni në rezultatet e mikrobiologjisë dhe të dhënat epidemiologjike lokale të rezistencës antimikrobike. Opsionet e mundshme terapeutike janë:	
Piperacillin me tazobactam	1 muaj deri në 11 vjet, 90 mg / kg tre ose katër herë në ditë (maksimumi 4,5 g për doze, katër herë në ditë) 12-17 vjet, 4,5 g tre herë në ditë (rritet në 4,5 g katër herë në ditë, nëse pacienti ka infeksion të rëndë)
Ceftazidime	1 muaj deri në 17 vjet, 25 mg / kg, tre herë në ditë (50 mg / kg, tre herë në ditë nëse pacienti ka infeksion të rëndë; maksimumi 6 g në ditë)
Ceftriaxone	1 muaj deri në 11 vjet (deri në 50 kg), 50 deri në 80 mg / kg një herë në ditë (përdorni dozë më të lartë nëse pacienti ka infeksion të rëndë; maksimumi 4 g në ditë) 9- 11 vjeç (≥ 50 kg), 2 g, një herë në ditë 12-17 vjeç, 2 g, një herë në ditë
Antibiotikët që duhet shtuar nëse dyshohet ose konfirmohet infeksioni me MRSA (terapi e dyfishtë me një antibiotik që jepet me rrugë brendavenoze, të renditur në vijim):	
Teicoplanin ^{6,7}	1 muaj, fillimisht 16 mg / kg për 1 dozë; pastaj 8 mg / kg një herë në ditë, doza pasuese të jepet 24 orë pas dozës fillestare (dozat jepen me infuzion IV)

	2 muaj deri në 11 vjet, fillimisht 10 mg / kg çdo 12 orë IV për 3 doza, pastaj 6 deri në 10 mg / kg një herë në ditë IV 12- 17 vjet, fillimisht 6 mg / kg çdo 12 orë me rrugë IV për 3 doza, pastaj 6 mg / kg një herë në ditë IV
Vancomycin ^{6,7}	1 muaj deri në 11 vjet, 10-15 mg / kg, katër herë në ditë, rregulluar sipas përqëndrimit të vankomicinës në serum; 12-17 vjet, 15-20 mg / kg, dy ose tre herë në ditë, rregulluar sipas vankomicinës në serum, dozë ngarkese prej 25 deri 30 mg / kg për sëmundjet serioze (maksimumi 2 g për dozë)
Linezolid ⁸ (nëse nuk mund të përdoret vankomicina; vetëm me udhëzim të specialistit)	3 muaj deri në 11 vjet, 10 mg / kg, tre herë në ditë me rrugë orale ose IV (maksimumi 600 mg për dozë) 12-17 vjet, 600 mg dy herë në ditë me rrugë orale ose IV
<p>¹ Shikoni Regjistrin e Barnave të AKPM për përdorim dhe dozim të përshtatshëm në grupet specifike, p.sh., në dëmtimet e mëlqisë, dëmtimet e veshkave, shtatzëni dhe ushqyerje me gjë dhe administrim intravenoz të antibiotikëve (ose, kur është më e përshtatshme terapia me rrugë intramuskulare).</p> <p>² Dozat orale janë për ilaçe që lirohen menjëherë. Përshkruesit duhet të përdorin kriteret e grupmohave dhe faktorë të tjerë të tillë si ashpërsia e sëmundjes dhe pesha e fëmijës në raport me mesataren për fëmijët e së njëjtës moshë.</p> <p>³ Rreziku më i lartë i rezistencës përfshin simptoma ose shenja që fillojnë më shumë se 5 ditë pas pranimit në spital, me komorbiditetet përkatës siç janë sëmundja e rëndë e mushkërive ose imunosupresioni, përdorimi i antibiotikëve të spektrit të gjerë kohëve të fundit, kolonizimi me baktere rezistente ndaj barnave dhe qëndrimi në spital kohëve të fundit.</p> <p>⁴ Rishikoni trajtimin pas një totali prej 5 ditësh të terapisë me antibiotikë dhe merrni parasysh ndërprerjen e dhënies së antibiotikut nëse pacienti ka gjendje klinike të qëndrueshme.</p> <p>⁵ Ose 5ml të suspensionit 250/62.</p> <p>⁶ Shikoni Regjistrin e Barnave të AKPM për informacion mbi monitorimin e parametrave të pacientit.</p> <p>⁷ Shikoni Regjistrin e Barnave të AKPM për informacion mbi monitorimin e ilaçeve terapeutike.</p> <p>⁸ Linezolid nuk është i licencuar tek fëmijët dhe të rinjtë nën 18 vjeç. Përshkruesi duhet të ndjekë udhëzimet përkatëse profesionale, duke marrë përgjegjësinë e plotë për vendimin. Duhet të merret dhe dokumentohet pëlqimi. Për informacione të mëtejme, shihni Praktikat e Mira të Këshillit të Përgjithshëm Mjekësor në përshkrimin dhe administrimin e ilaçeve dhe pajisjeve.</p>	

Tabela 3S. Stratifikimi i rrezikut për të rriturit dhe fëmijët >12 vjeç, të cilët dyshohet se kanë sepsë

Kategoria	Kriteret për rrezik të lartë	Kriteret për rrezik mesatar deri të lartë	Kriteret për rrezik të ulët
Anamneza	Dëshmi objektive të një gjendje mentale të re dhe të ndryshuar	Anamneza nga pacienti, miqtë ose të afërmit për një ndryshim të sjelljes ose gjendjes mendore Anamnezë e përkeqësimit akut të aftësisë funksionale Dëmtim i sistemit imunitar (nga sëmundja ose barnat, përfshirë steroidet orale) Traumë, intervenim kirurgjik ose procedura invazive në 6 javët e fundit	Sjellje normale
Frymëmarrja	Rritje e shpeshtësisë së frymëmarrjes: ≥ 25 frymëmarrje në minutë Nevojë e re për oksigjen ($FiO_2 \geq 40\%$) për të mbajtur saturimin mbi 92% (ose mbi 88% tek sëmundja kronike obstruktive e mushkërive)	Rritje e shpeshtësisë së frymëmarrjes: 21-24 frymëmarrje në minutë	Nuk i plotësohen kriteret për rrezik të lartë ose rrezik të moderuar deri në të lartë
Presioni i gjakut	Presioni sistolik i gjakut 90 mmHg ose më pak; ose presioni sistolik i gjakut > 40 mmHg nën normale	Presioni sistolik i gjakut 91-100 mmHg	Nuk plotësohen kriteret me rrezik të lartë ose me rrezik të moderuar deri në të lartë
Qarkullimi dhe hidratimi	Pulsi i ngritur i zemrës: > 130 rrahje në minutë Nuk ka urinim në 18 orët e kaluara. Për pacientët e kateterizuar,	Pulsi i ngritur i zemrës: 91-130 rrahje në minutë (për shtatzënat 100-130 rrahje në minutë) ose shfaqje e aritmisë së re Nuk ka urinim në 12-18 orët e	Nuk plotësohen kriteret me rrezik të lartë ose me rrezik të moderuar deri në të lartë

	ka urinim më pak se 0.5 ml / kg urine, brenda një ore	kaluara Për pacientët e kateterizuar, ka urinim 0,5-1 ml / kg urinë brenda një ore	
Temperatura		Temperatura timpanike është më pak se 36°C	
Lëkura	Pamja sikur njolla apo rrudha Cianozë e lëkurës, buzëve ose gjuhës Ndryshime lëkurore, të cilat nuk zhduken nga presioni (p.sh. "testi i xhamit")	Shenja të infeksionit të mundshëm, duke përfshirë skuqjen, ënjtjen ose sekrecionin në vendin kirurgjik ose çeljen(rihapjen) e plagës	Asnjë ndryshim lëkurore

12. Referencat

Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P, PLACID Trial Collaborators. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ*. 2020;371:m3939.

Alhazzani W, Møller M, Arabi Y, Loeb M, Gong M, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020;48(6):e440-e469.

Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Moller MH, Ostermann M, Prescott HC, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the management of adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First update. *Crit Care Med*. 2021;49(3):e219-e234.

Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372(8):747-755.

Ansari S, Hays J, Kemp A, Okechukwu R, Murugaiyuan J, Ekwanzala M, et al. The potential impact of the COVID-19 pandemic on global antimicrobial and biocide resistance: an AMR Insights global perspective. *JAC Antimicrob Resist*. 2021;3(2):dlab038.

Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, Najm H, Aldawood AS, Ghabashi A, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med*. 2014;160(6):389-397.

Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 -final report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-1826

Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Infectious Diseases Society of America* 2021; Version 4.2.0. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.

Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta- analysis. *JAMA*. 2010;303(9):865-873.

Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351(4):327-336.

Burke RM, Midgley CM, Dratch A, Fenstersheib M, Haupt T, Holshue M, et al. Active monitoring of persons exposed to patients with confirmed COVID-19-United States, January-February 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(9):245-246.

Center for Disease Control and Prevention. COVID-19 (coronavirus disease): people with certain medical conditions. 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/peoplewith-medical-conditions>

Chen C, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. medRxiv. 2020. doi:10.1101/2020.03.17.20037432

Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e19.

Clancy C, Buehrle D, Nguyen M. PRO: The COVID-19 pandemic will result in increased antimicrobial resistance rates. *JAC Antimicrob Resist*. 2020;2(3):dlaa049.

Clinical management of COVID-19 patients: living guidance. World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. NICE guideline. www.nice.org.uk/guidance/ng191

Detsky ME, Jivraj N, Adhikari NK, Friedrich JO, Pinto R, Simel DL, et al. Will this patient be difficult to intubate?: the rational clinical examination systematic review. *JAMA*. 2019;321(5):493-503.

European Medicines Agency. Conditional marketing authorisation for Veklury (remdesivir). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>

Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalised patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):83-88.

Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, Davidson M, Graña C, Schmucker C, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3:CD013881.

Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2327-2336.

Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-2168.

Huttner B, Catho G, Pano-Pardo J, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(7):808-810.

Joshi S, Parkar J, Ansari A, Vora A, Talwar D, Tiwaskar M, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2021;102:501-508.

Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden D, 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.

Lanham-New SA, Webb AR, Cashman KD, Buttriss JL, Fallowfield JL, Masud T, et al. Vitamin D and SARS-CoV-2 virus/COVID-19 disease. *BMJ Nutr Prev Health*. 2020;3(1):106-110.

Lauer S, Grantz K, Bi Q, Jones F, Zheng Q, Meredith H, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med.* 2020;M20-0504

Lee MK, Choi J, Park B, Kim B, Lee SJ, Kim SH, et al. High flow nasal cannulae oxygen therapy in acute-moderate hypercapnic respiratory failure. *Clin Respir J.* 2018;12(6):2046-2056

Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(5):460-70

Loubani OM, Green RS. A systematic review of extravasation and local tissue injury from administration of vasopressors through peripheral intravenous catheters and central venous catheters. *J Crit Care.* 2015;30(3):653.e9-e17.

Luo Y, Ou R, Ling Y, Qin T. The therapeutic effect of high flow nasal cannula oxygen therapy for the first imported case of Middle East respiratory syndrome to China. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2015;27(10):841-844.

Messerole E, Peine P, Wittkopp S, Marini JJ, Albert RK. The pragmatics of prone positioning. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(10):1359-1363.

Murai I, Fernandes A, Sales L, Pinto A, Goessler K, Duran C, et al. Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;25(11):1053-1060.

Nieuwlaat R, Mbuagbaw L, Mertz D, Burrows L, Bowdish D, Moja L, et al. COVID-19 and antimicrobial resistance: parallel and interacting health emergencies. *Clin Infect Dis.* 2021;72(9):1657-1659.

NIH NHLBI ARDS Clinical Network. Mechanical ventilation protocol summary. 2008. http://www.ardsnet.org/files/ventilator_protocol_2008-07.pdf

Oxford University News Release, first data from RECOVERY trial. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. https://www.recoverytrial.net/files/recovery_dexamethasone_statement_160620_v2final.pdf

Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1107-1116.

Papoutsis E, Giannakoulis V, Xourgia E, Routsis C, Kotanidou A, Siempos I. Effect of timing of intubation on clinical outcomes of critically ill patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of non-randomized cohort studies. *Crit Care.* 2021;25:121.

Peng PWH, Ho PL, Hota SS. Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know. *Br J Anaesth.* 2020;124(5):497-501.

PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet.* 2021;397(10267):1063-1074.

PRINCIPLE Collaborative Group. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the community: interim analyses from the PRINCIPLE trial. medRxiv. 2021. doi: 10.1101/2021.04.10.21254672.

Ramakrishnan S, Nicolau D, Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomized controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00160-0.

Rawson T, Moore L, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2459-2468.

Rawson T, Ming D, Ahmad R, Moore L, Holmes A. Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18(8):409-410.

Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-377.

Rochwerg B, Agarwal A, Zeng L, Leo YS, Appiah JA, Agoritsas T, et al. Remdesivir for severe COVID-19: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2020;370:m2924.

SARS-CoV-2 Transmission. Centers for Disease Control and Prevention. 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/sars-cov-2-transmission.html>.

Sieswerda E, de Boer M, Bonten M, Boersma W, Jonkers R, Aleva R, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19: an evidence based guideline. *Clin Microb Infect*. 2021;27(1):61-66.

Spinner C, Gottlieb R, Criner G, Lopez JRA, Cattelan AM, Viladomiu AS, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(11):1048-1057.

Udwadia Z, Singh P, Barkate H, Patil S, Rangwala S, Pendse A, et al. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int J Infect Dis*. 2021;10362-10371.

Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2564-2575.

Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial Investigators, Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, Paisani DM, Damiani LP, et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(14):1335-1345.

Yang Y, Shen C, Li J, Yuan J, Yang M, Wang F, et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1 α during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):119-127.

Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.

Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733.