



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

Udhërrëfyesi Nr 9

PRISHTINË, 2020

Verzioni 1

MENAXHIMI DHE TRAJTIMI I COVID-19

Këshilli Kosovar për udhërrëfyes dhe protokole klinike:

1. Prof. Ass. Dr. Valdet Hashani – Kryesues
2. Prof. Dr. Salih Ahmeti – Anëtar
3. Prof. Ass. Dr. Shemsedin Sadiku – Anëtar
4. Prof. Dr. Lul Raka – Anëtar
5. Dr. Albana Morina – Anëtar
6. Dr. Teuta Qilerxhiu – Anëtar
7. Z. Mentor Sadiku – Anëtar
8. Mr. Ph. Furtuna Thaqi – Anëtar
9. Dr. Nora Krasniqi – Anëtar
10. Dr. Faik Shatri – Anëtar
11. Z. Ylli Hoti – Anëtar

Komisioni për vlerësimin e metodologjisë së hartimit të udhërrëfyesve dhe protokoleve klinike:

1. Prof. Asoc. Dr. Merita Berisha – Kryesuese
2. Prof. Ass. Dr. Shaip Krasniqi – Anëtar
3. Dr. Merita Vuthaj – Anëtar
4. Prof. Ass. Dr. Valbona Zhjeqi – Anëtar
5. Prof. Ass. Dr. Labinot Shahini – Anëtar

Grupi punues:

1. Prof. Dr. Salih Ahmeti – Kryesues
2. Prof. Asoc. Dr. Shemsedin Dreshaj – Anëtar
3. Dr. Sci. Sadije Namani – Anëtar
4. Dr. MSc. Rukije Mehmeti Mr Sci – Anëtar
5. Dr. Valbon Krasniqi – Anëtar
6. Dr. Albina Ponosheci Biçaku – Anëtar
7. Prof. Asoc. Dr. Shaip Krasniqi – Anëtar
8. Dr. MSc. Arbëresha Turjaka – Anëtar
9. Dr. Naim Kuçi – Anëtar
10. Dr. Sci. Ph. Selvete Shuleta – Anëtar
11. Dr. Lumbardh Bytyçi – Anëtar

Përmbajtja

1. Hyrje	4
2. Qëllimi dhe fokusi	5
3. Epidemiologjia	6
4. Popullata e cakut	6
5. Dedikimi i udhërrëfyesit	6
6. Pyetjet klinike	7
7. Metodologjia	7
8. Kriteret e auditueshme për zbatimin e udhërrëfyesit klinik	9
9. Burimet	9
10. Algoritmi	11
11. Referencat	17
12. Shkurtesat	21

1. Hyrje

Përhapja me shpejtësi të madhe e pandemisë COVID-19, e përcjellë me shumë të panjohura dhe më 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 prrotokollit klinik lidhur me menaxhimin dhe trajtimin e COVID-19.

Sëmundja koronavirus 2019 (COVID-19) shkaktohet nga virusi SARS-CoV-2, një lloj i ri i saposhfaqur i koronavirusit, i cili u izolua për herë të parë në Wuhan, Kinë, në Dhjetor 2019. Sekuencimi gjenetik i virusit tregon se fjala është për një betakoronavirus të ngjashëm me virusin SARS₁. Epidemiologjia dhe studimet virologjike sugjerojnë që transmetimi kryesisht ndodh nga personat simptomatikë dhe asimptomatikë përmes kontaktit fizik si dhe përmes spërklave të frymëmarrjes, me kontakt të drejtëpërdrejtë me persona të infektuar, ose nga kontakti me objekte dhe sipërfaqe të kontaminuara.^{2,3}

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 është duke u përhapur në nivel global.⁴

Sipas dekursit të sëmundjes të sëmurët mund të ndahen në grupin asimptomatik (85% e rasteve) dhe ata me simptoma të rënda të sëmundjes (15% e rasteve) të cilët manifestojnë dështim multifunksional të organeve trupore, me tablo klinike të rënduar sidomos të sistemit respirator dhe të cilët kërkojnë përkujdesje intezive mjekësore.^{5,6}

Indikatorët e seriozitetit të sëmundjes përcaktohen nga numri i të sëmurëve që kërkojnë spitalizim si dhe nga shkalla e vdekshmërisë.⁷ Zakonisht, fillimi i pandemive përcjellet me shumë të panjohura sa i përket shkaktarit të saj, prandaj, mbikëqyrja, përcjellja e rasteve dhe analizimi i të dhënave duhet të planifikohen paraprakisht dhe të bëhet përmes një pune sistematike.⁸

Të dhënat nga literatura tregojnë se reagimi imunitar i organizmit paraqet bazën e shërimit nga infeksioni me SARS-CoV-2, me theks të veçantë çrregullimi i përgjigjes imunitare me indukim ekscesiv të citokineve proinflamatore (e njohur si 'stuhi e citokineve') që mund të jenë shkaktar i dëmtimeve të shumta të indeve dhe organeve.^{9,10}

Deri më tani janë realizuar studime të shumta mbi analizimin e trajtimit potencial ndaj COVID-19 duke përdorur barna potenciale antivirale, qoftë si përdorime jashtë studimeve klinike si "off label", aprovim emergjent "Emergency Use Authorisation" apo edhe përdorim sipas mëshirës "Compassionate use" si dhe brenda studimeve klinike mbikëqyrëse apo edhe klinike të kontrolluara.¹¹ Si rezultat i kësaj dinamike të zhvillimit të studimeve, më 3 korrik 2020 Komisioni Europian (KE) aprovoi një vendim zbatues që lejon autorizim të kushtëzuar të marketingut për Veklury, substanca aktive e së cilës është Remdesivir. Vendimi u mor në bazë të rekomandimit nga Komiteti për Produkte Medicinale për Përdorim Human (CHMP) i Agjencisë Europiane të Barnave (EMA).¹²

Sipas raporteve të Autoriteteve Rregullative të Barnave në Amerikë (FDA) dhe Evropë (EMA) nuk ka asnjë bar tjetër të aprovuar me modalitetin e rregullt për trajtimin e COVID 19.^{15, 16}

Megjithatë ka disa rekomandime të mbështetura në literaturë shkencore për trajtimin me Remdesivir në Japoni, Kinë dhe Indi dhe për Favipiravir në disa vende tjera.¹⁷⁻¹⁹ Duke shfrytëzuar modalitetin e 'aprovimit të mëshirëshëm' apo edhe "autorizimit të përdorimit në kuadër të emergjencave" është rekomanduar përdorimi i Hidroksiklorokinës dhe Favipiravirit²⁰⁻²² nga EMA dhe FDA për pacientët me COVID-19. Trajtimi i pacientëve me COVID-19 zakonisht rekomandohet të realizohet sipas ashpërsisë së tablosë klinike të pacientëve me regjim antiviral dhe terapi tjetër mbështetëse.

Rekomandimet 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 fushave përkatëse. Udhëheqësit e Institucioneve shëndetësore relevante janë përgjegjës për sigurimin e zbatimit të tij.

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. 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 për trajtim mbështetës dhe antiviral të personave të dyshimtë, të konfirmuar si dhe kategorive të pacientëve të spitalizuar me COVID-19, ka arsyeshmëri të rëndësishme klinike dhe ka për qëllim menaxhimin e 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.

Rëndësi tjetër është fakti se barnat farmakologjike me veprim antiviral të dëshmuar ende janë të mangëta dhe aprovimi i tyre rregullativ ende nuk është definitiv. Për shkak të evidencës së mangët dhe jo të sistemuar ka mundësi që mjekët të bëjnë një përzgjedhje të terapisë që nuk ka dëshmi të mjaftueshme për efikasitet klinik dhe e cila ka mundësi të manifestoj efekte anësore për pacientët me COVID-19.

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 duke u mobilizuar menjëherë dhe bazuar në rekomandimet e OBSH-së dhe ECDC-së janë identifikuar të gjitha nevojat për përmbushjen e aktiviteteve që duhet të realizohen në rast të shfaqjes së rastit të parë të sëmundjes dhe qëllimit kryesor pamundësimin e përhapjes.

Me datë 10/08/2020, numri total i rasteve pozitive është 10.419 raste nga 41.152 persona të dyshimtë në virusin SARS-CoV-2 dhe 341 raste të vdekjes.

4. Popullata e caktuar

Kategorizimi i pacientëve sipas rëndesës së sëmundjes dhe tablos klinike është bërë në:

- Pacientët e dyshimtë për COVID-19 me simptoma të lehta deri mesatare (pa dispne), jo në grupet e riskut*
- Pacientët e dyshimtë ose i konfirmuar për COVID-19 me simptoma të lehta deri mesatare (pa dispne ose edhe me dyshim për dispne), në grupet e riskut*
- Pacientët e konfirmuar me COVID-19, me simptoma mesatare (nuk ka nevojë për oksigjen/ska dëshmi për pneumoni), në grupet e riskut*
- Pacientët e konfirmuar me COVID-19, me sëmundje të rëndë (me dispne dhe nevojë për O₂), me apo pa faktor të rrezikut*
- Pacientët e konfirmuar me COVID-19 me sëmundje kritike, me apo pa faktor të rrezikut*

5. Dedikimi i udhërrëfyesit

Udhërrëfyesi i'u dedikohet të gjithë personave të dyshimtë, të konfirmuar si dhe kategorive të pacientëve të spitalizuar me COVID-19 të cilëve i'u nevojitet trajtim farmakologjik dhe klinik.

Burimet njerëzore të nevojshme për zbatimin e udhërrëfyesit klinik janë mjekët e specialiteteve të ndryshme që janë përgjegjës për trajtimin e pacientëve të dyshuar dhe të konfirmuar me COVID-19 (profesionistët shëndetësorë të të gjitha niveleve të kujdesit shëndetësor). Në raste të caktuara kur nuk ka mundësi të spitalizimit të pacientit për arsye të ndryshme, mund të ofrohet trajtimi shtëpiak dhe ambulator me kusht që mjeku përgjegjës do të aplikoj të gjitha metodat për monitorimin e efikasitetit dhe sigurisë së trajtimit.

Me qëllim të zbatimit të udhërrëfyesit klinik për trajtim të pacientëve me diagnozë të COVID-19, nevojitet furnizim i pandërprerë dhe i mjaftueshëm me barna të përcaktuara në këtë udhërrëfyes të cilat do të sigurohen nga MSh-ja.

Të gjitha Institucionet shëndetësore të përcaktuara për trajtimin e pacientëve të dyshuar dhe atyre të konfirmuar me COVID-19, duhet të sigurojnë burime të mjaftueshme njerëzore si mjekë, infermierë, laborantë dhe staf tjetër mbështetës për zbatimin e këtij udhërrëfyesi. MSh duhet të siguroj mjete mbrojtëse personale për profesionistët shëndetësor dhe stafin tjetër mbështetës që ofrojnë kujdes shëndetësor për pacientët në të gjitha nivelet e kujdesit shëndetësor.

6. Pyetjet klinike

Udhërrëfyesi klinik adreson këto pyetje klinike:

1. A ka ndikim kategorizimi i tablosë klinike të pacientëve me COVID-19 në racionalizimin sa më efikas të masave terapeutike me qëllim të parandalimit të komplikimeve, shërimit sa më të shpejtë dhe mbajtjes në jetë të pacientëve me COVID-19.
2. Për shkak të evidencës së mangët shkencore dhe përvojës klinike unifikimi i një algoritmi të trajtimit të pacientëve me COVID-19 a do të ndikoj në rritjen e suksesit të mjekimit, shkurtimin e qëndrimit të pacientit në kushte spitalore dhe uljen e shkallës së mortalitetit.
3. A do të ketë ndikim përdorimi i terapisë mbështetëse në parandalimin e komplikimeve të pacientëve të spitalizuar me diagnozë të COVID-19.

7. Metodologjia

Autorët e udhërrëfyesit klinik janë:

12. Prof Dr Salih Ahmeti – infektolog / QKUK/ Fakulteti i Mjekësisë
13. Prof Assoc. Dr Shemsedin Dreshaj - infektolog / QKUK / Fakulteti i Mjekësisë
14. Dr Sci Sadije Namani - infektolog / QKUK / Fakulteti i Mjekësisë
15. Dr Rukije Mehmeti Mr Sci– pulmologe / QKUK
16. Dr Valbon Krasniqi - infektolog / QKUK
17. Dr Albina Ponosheci Biçaku - infektologe / QKUK
18. Prof Assoc. Dr Shaip Krasniqi – farmakolog klinik / QKUK/Fakulteti i Mjekësisë
19. Dr Arbëresha Turjaka Mr Sci – specialiste e mjekësisë familjare / Ministria e Shëndetësisë
20. Dr Naim Kuçi – specialist i anesteziologjisë dhe reanimacion / QKUK
21. Dr Sci Ph Selvete Shuleta – farmacist / Agjencioni Kosovar për produkte dhe pajisje medicinale
22. Dr Lumbardh Bytyçi – mjek i përgjithshëm / Shoqata e pacientëve
23. Rishqyrtuesit: Prof Dr Muharrem Bajrami - infektolog, Prof Dr Lul Raka - mikrobiolog, Prof Ass Dr Valon Krasniqi - farmakolog klinik, Prof Ass. Dr Armond Daci - farmacist klinik/Farmakolog-Fakulteti i Mjekësisë, Dega Farmaci
24. Mbështetje teknike - Dr Rinor Llugalliu
25. Udhërrëfyesi klinik është aprovuar me datë 11.08.2020, nga Ministri i Shëndetësisë
Z. Armend Zemaj

Udhërrëfyesi klinik 'Menaxhimi dhe trajtimi i COVID-19' është hartuar gjatë muajit korrik dhe gusht 2020. Hartimi i tij është bërë sipas procedurave të përcaktuara në Udhëzimin Administrativ Nr. 03/2019 për Udhërrëfyes dhe Protokole Klinike. Propozimet fillimisht janë prezantuar nga mjekët specialist - infektolog të cilët janë konfirmuar me metodologji hulumtuese shkencore dhe janë aprovar në nivel grupi me votim të plotë nga anëtarët e Grupit për hartimin e Udhërrëfyesit klinik kombëtar duke shfrytëzuar metodën e konsenzusit në mes anëtarëve të grupit. Përveç profesionistëve shëndetësorë të fushave përkatëse, pjesë e grupit punues ka qenë edhe përfaqësuesi nga Shoqata e pacientëve dhe Kujdesit Parësor Shëndetësor.

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. Në rast se të dhënat e bazuara në dëshmi prezantojnë të dhëna të reja shkencore dhe klinike lidhur me diagnostikimin, tablonë klinike dhe mjekimin e pacientëve të infektuar me SARS-CoV-2 atëherë me kërkesën e kryesuesit të Grupit mund të caktohet takim për rishqyrtimin e këtyre fakteve dhe të arrihet përditësimi i këtij udhërrëfyesi. Për shkak të natyrës urgjente ky përditësim i udhërrëfyesit klinik nuk është i ndërlidhur me interval kohor por mund të bëhet në momentin e parë kur kjo kërkohet. Gjatë hartimit të dokumentit dhe definimit të rekomandimeve për trajtim është shfrytëzuar metoda e konsensusit me të gjithë anëtarët e grupit përmes metodës së votimit. Pajtueshmëria e anëtarëve të grupit për përfshirje të rekomandimeve ka qenë unanime. Të gjithë anëtarët e grupit kanë nënshkruar Deklaratën e konfliktit të interesit.

Grupi punues ka pranuar komente nga rishqyrtuesit e UK të cilat janë analizuar nga grupi dhe pas konfirmimit për komentet dhe plotësimet të cilat kanë dëshmi shkencore, të njejtat janë inkorporuar në dokumentin final.

Rishqyrtimi i udhërrëfyesit klinik do të bëhet sipas nevojës, varësisht nga zhvillimet e fundit të menaxhimit dhe trajtimit të pacientëve me COVID 19.

Udhërrëfyesi i miratuar do të shpërndahet dhe prezantohet te 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.

8. Kriteret e auditueshme për zbatimin e udhërrëfyesit klinik

- Shkalla e pacientëve të shëruar nga infeksioni me COVID-19
- Shkalla e mortalitetit të pacientëve nga COVID-19
- Raporti i kohëzgjatjes së spitalizimit të pacientëve të diagnostikuar me COVID-19
- Raporti kuantitativ i përdorimit të produkteve farmaceutike dhe produkteve tjera mjekësore

9. Burimet

Infeksioni me COVID-19 është një pandemi e karakterit global e cila ende nuk është definitive në aspektin mikrobiologjik, epidemiologjik dhe farmakologjik. Duke i konsideruar këto rrethana ky protokol është i mbështetur në përvojën e disa shteteve përkatësisht institucioneve të tyre si në ShBA,²³⁻²⁶ Angli,^{27,28} Itali,²⁹ Belgjikë,^{30,31} Francë,³² Turqi,³³ Kinë,³⁴ dhe Gjermani.³⁵ Gjithashtu në mënyrë selektive janë shfrytëzuar edhe rekomandimet dhe literatura nga Udhërrëfyesi i OBSH-së 'Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020'.³⁶

Me qëllim të kërkimit të evidencës shkencore në platformat kërkimore-shkencore janë përdorur metodat sistemike duke shfrytëzuar PUB-MED, Cochran dhe platforma tjera përmes fjalëve kyçe si: *SarS CoV2 - COVID-19, Treatment protocol for COVID-19, Remdesivir, Favipiravir, Hydroxychloroquine; FDA, EMA;*

Është shfrytëzuar kryesisht literatura e publikuar në revista shkencore të dëshmuara me 'impact factor' dhe kriteret tjera të relevancës shkencore, pastaj publikimet nga organizatat kredibile si OBSH e të tjera.

Për shkak të informatave të kufizuara për udhërrëfyes dhe algoritma të trajtimit janë shfrytëzuar edhe udhërrëfyesit e zyrtarizuar të trajtimit të pacientëve me COVID-19 të ShBA-së, Anglisë, Italisë, Belgjikës, Francës, Turqisë, Kinës dhe Japonisë.²³⁻⁴⁴

Përparësitë e literaturës së shfrytëzuar janë të dhënat e publikuara rishtazi, pothuajse të gjitha në vitin 2020, duke ofruar informata të përditësuara të bazuara në dëshmi.³⁹

Mangësitë e evidencës shkencore qëndrojnë në faktin se terapia antivirale e rekomanduar në të gjithë literaturën nuk ka aprovim nga autoritet rregullative për barna siç janë FDA dhe EMA, por janë në përdorim të kushtëzuar, përdorim në kuadër të studimeve klinike të regjistruara, autorizime në formë të emergjencave, përdorim "off label" apo edhe në modalitetin e mjekimit të mëshirshëm.

Literatura ekzistuese e publikuar për barnat e mundshme për trajtimin e infeksioneve me COVID-19 është kryesisht me natyrë deskriptive, me disa hulumtime klinike të kufizuara.⁴⁰ Prandaj kjo evidencë e publikuar nuk siguron prova të një cilësie të lartë në favor të përdorimit të sigurtë të këtyre barnave.

Për më tepër, duhet konsideruar edhe efektet anësore më të rëndësishme të këtyre barnave si:

- Klorokina dhe hidroksiklorokina +/- azitromicina: secila mund të shkaktojë zgjatje të QT dhe gjatë marrjes së bashku mund të rrisin rrezikun e kardiotoksicitetit. ^{45,46}
- Remdesivir: ngritje e enzimave hepatike, skuqje e lëkurës, lëndim akut renal, hipotension dhe reaksione alergjike. ⁴⁷⁻⁴⁹
- Favipiravir: ngritje e enzimave hepatike, efekte teratogjene, lëndim akut renal, ndryshime në hemogram, reaksione alergjike me ndryshime në lëkurë ⁵⁰
- Tocilizumab: infeksione të traktit urinar, nazofaringit, dhimbje koke, hipertension, ngritje e enzimave hepatike, reaksione në vendin e injektimit. ⁵¹

Prandaj, duke konsideruar këto burime të kufizuara të literaturës gjatë terapisë me personat e infektuar me COVID-19 duhet respektuar rekomandimet e mëposhtme:

- nuk ekziston asnjë trajtim i provuar efektiv⁴⁴
- nuk është e mundur të inicohen menjëherë studime klinike të mjaftueshme
- të sigurohet pëlqimi i informuar i pacientit për barnat antivirale potenciale gjatë përdorimit vetëm te rastet kritike sipas mëshirës apo “compassionate use” ⁵²⁻⁵⁶
- trajtimi me antibiotik mbështetet në përvojat empirike, vlerësimin klinik dhe laboratorik. ^{15,16,57}

10. Algoritmi i menaxhimit dhe trajtimit pacientëve me COVID-19

Përcaktimi i regjimit medikamentoz antiviral dhe terapisë tjetër mbështetëse për pacientët e dyshimtë me COVID-19, të diagnostikuar dhe pacientëve të spitalizuar me diagnozë të konfirmuar me SARS-CoV-2-19 (Tabela1-4, Figura 1)

Tabela 1 a. Trajtimi dhe triazhimi nga Mjeku familjar/KPSh

DYSHIM PËR COVID-19, SIMPTOMA TË LEHTA DERI MESATARE (PA DISPNE) PA FAKTOR RREZIKU <i>- Bazuar edhe nga ekzaminimi dhe vlerësimi i parametrave specifik për Covid-19 (saturimi me O₂ mbi 93%, biomarkerët e statusit inflamator dhe koagulimit në vlera normale, vlerësimet imazherike (mushkëri!) si dhe funksioni renal dhe hepatic etj!)</i>		
Trajtimi mbështetës	Terapia shtesë	Vërejtje
<u>-Trajtim simptomatik</u> - Paracetamol 500-1000 mg p.o/i.v 2-3 herë/ditë (max 4) sipas indikacionit!* -Vitamin C 1-2 g/ditë p.o/i.v* -Zink 25-75 mg/ditë p.o* -Vitamin D3 1000-4000 njësi/ditë p.o/i.v* -/+ (opsional) -Probiotik 1-2 her në ditë* -Vitamin B-Kompleks 1-2 herë në ditë* -Inicimi i suplementeve orale apo parenterale sipas nevojës!	Jo	*Përdorimi i paracetamolit (dozimi i zakonshëm sipas grupmoshës, peshës, kontraindikacioneve etj). *Nëse është e nevojshme përdorimi <u>Barnave Antiinflamatore Jo Steroide (BAIJS - me kujdes (kujdes jo COX-2 inhibitorë selektiv!)</u> pasi deri tani nuk ka evidenca të qarta shkencore mbi veprimin e <u>BAIJS</u> në shumimin e virusit!⁵⁸ *Vitamin C si komponentë e vetme e pa kombinuar (përshtatje dhe reduktim i dozimeve të grupmoshat e reja dhe grupet sensitive)! *Zinku mund të shkaktoj nauze, vjellje, diarre, shije metalike – të modifikohet doza dhe të reduktohet sipas grupmoshave, kundër indikacioneve etj! *Probiotikët si profilaksë për shkak të çrregullimeve gastrointestinale si dhe normalizimit të disbiozës potenciale të shkaktuar nga virusi! *Vitamin B-Kompleks sipas vlerësimit të parametrave laboratorik dhe sipas statusit nutricional!⁵⁹⁻⁶³

Tabela 1 b. Trajtimi dhe triazhimi nga Mjeku familjar/KPSh

DYSHIM PËR COVID-19 OSE COVID-19 I KONFIRMUAR ME SIMPTOMA TË LEHTA DERI MESATARE (PA DISPNE OSE EDHE ME DYSHIM PËR DISPNE) DHE ME FAKTOR RREZIKU		
- Bazuar edhe nga ekzaminimi dhe vlerësimi i parametrave specifik për Covid-19 (saturimi me O₂ mbi 93%, biomarkerët e statusit inflamator dhe koagulimit në vlera normale, vlerësimet imazherike (në mushkëri pa infiltrate të theksuara pulmonare) si dhe funksioni renal dhe hepatic etj!). -Faktorët e rrezikut: (mosha>65 vjeç dhe/ose sëmundje të ndërlidhura të dështimit të funksionit të organeve (mushkëri, zemër, mëlçi, veshka... etj), obezitet, diabet, koronaropati, SPOK, hipertension arterial) - Spitalizimi mund të indikohet sipas nevojës.		
Trajtimi mbështetës	Terapia shtesë	Vërejtje
-<u>Trajtim simptomatik</u> - Paracetamol 500-1000 mg p.o/i.v 2-3 herë/ditë (max 4) sipas indikacionit!* -Vitamin C 2-3 g/ditë p.o/i.v* -Zink 50-100 mg/ditë p.o* -Vitamin D3 1000-4000 njësi/ditë p.o/i.v* -Probiotik 2 herë në ditë* -Vitamin B-Kompleks 1-2 herë në ditë* - Inicimi i suplementeve orale apo parenterale sipas nevojës (malnutricion)! -/+ (opsional) -Azithromicin^{*64} 500 mg dita 1-5 -Fëmijët 5-18 vjeçar 10 mg/kg dita1 5 mg/kg dita 2-5 -/+ (opsional) -Antimikrobikë të tjerë*	*Sipas rastit dhe simptomatologjisë specifike specialisti i fushës mund të inicioj terapi empirike antimikrobike: gjithmonë duke vlerësuar me kujdes të shtuar dhe saktë progresin e sëmundjes. *Fillim me Azitromicin për shkak të veprimit të infeksionve të mundshme të traktit respirator nga virusi aktual SARS-CoV-2 si dhe evidencave shkencore të pjesërishme duke u përdorur si formë e kombinuar apo edhe e vetme në saje të rrolit potencial edhe antiviral si dhe imunomodulator që mbeten akoma për tu studiuar si dhe duke marrur gjithmonë në konsideratë kontraindikacionet dhe monitorimin strikt gjatë përdorimit të tij si dhe përdorim antimikrobikëve të tjerë sipas rrezikut/nivelit infeksionit⁶⁵	*Shiqo vërejtjet për suplemente dhe paracetamol në Tabelën 1. *<u>Azitromicina</u> mund të shkaktoj zgjatje të intervalit Q-T, kërkon monitorim të parametrave të EKG (>500msec).⁶⁶ Mund të shfaqen edhe diarre, nauze, dhimbje abdominale, vjellje dhe dhimbje kokës si reaksione alergjike dhe dëmtime hepaticke në raste të rralla apo edhe përkeqësim të miastenia gravis etj.⁶⁷. * Azitromicina posedon një jetëgjatësi prej 68 orëve (mund të rezultoj me efikasitet farmakologjik edhe 5-10 ditë pas përfundimit dozimit të plotë 5 ditorë).⁶⁸⁻⁷⁰ *Antimikrobikët e tjerë si kombinim apo pas përfundimit të kursit terapeutik të azitromicinës mund të inicohen vetëm në bazë të indikacionit dhe dyshimit bazuar në vlerësimet e qarta diagnostike si dhe në rast mos efikasitetit farmakologjik të azitromicinës (<u>sipas vlerësimit specialistit të fushës dhe parametrave laboratorik dhe imazherik, statusit të SPO₂ në baza ditore</u>).⁷¹⁻⁷³

Tabela 2. Trajtimi dhe triazhimi nga niveli dytësor dhe tretësor

KONFIRMIM PËR COVID-19, SIMPTOMA MESATARE DHE ME FAKTOR RREZIKU		
-Bazuar edhe nga ekzaminimi dhe vlerësimi i parametrave investigues Covid-19 specifik (saturimi O₂ nën 93%, biomarkerët e statusit inflamator dhe koagulimit jashtë vlerave normale, vlerësimet imazherike (mushkëri!) si dhe funksioni renal dhe hepatic etj !) -Faktorët e rrezikut: (mosha>65 vjeç dhe/ose sëmundje të ndërlidhura të dështimit të funksionit të organeve (mushkëri, zemër, mëlçi, veshka... etj), obezitet, diabet, koronaropati, SPOK, hipertension arterial)		
Trajtimi simptomatik	Konsidero të fillohet	Vërejtje
- Paracetamol 500-1000 mg p.o/i.v 2-3 her/ditë (max 4) sipas indikacionit! <u>*Trajtimi me suplemente dhe antimikrobik sipas tabelës 1a dhe 1b</u> + -Tromboprofilaksë.⁷⁴ Mungesë e historikut për antikoagulant oral apo rrezikut të lartë për COVID-19 dhe ndërveprime: <u>*CrCl > 30mL/min;</u> <u>D – Dimer <1000ng/ml</u> Enoksaparin 40mg (4000 IU) (Fraksiparin 3800 IU) 1x1, s.c <u>BMI >40 kg/m² :D – Dimer:</u> <u><1000ng/ml dhe >1000 ng/ml</u> Enoksaparin 40mg (8000 IU) (Fraksiparin 3800 IU) 2x1, s.c <u>*CrCl < 30mL/min:</u> Heparin 7500 UI 2x1 s.c Ose Enoksaparin 20mg (8000 IU) (Fraxiparin 1900 IU) s.c 1x1 + Hidroksiklorokin tbl. a 200 mg. 800 mg dita 1, 2x2 tbl 400 mg dita 2-7, 2x1 tbl -/+ (opsional) -Azithromicin* 500 mg dita 1 250 mg dita 2-5 -Fëmijët 5-18 vjeçar 10 mg/kg dita1 5 mg/kg dita 2-5	*Sipas rastit dhe simptomatologjisë specifike specialisti i fushës mund të inicoi terapi potenciale antivirale si të vetme apo edhe duke kombinuar me terapi antimikrobike empirike gjithmonë duke vlerësuar me kujdes të shtuar dhe saktë progresin e Sëmundjes. *Hidroksiklorokina njihet si bar i aprovuar nga FDA për indikacionet e tjera si malarja, artriti reumatoid, lupusi eritematoz. Aktualisht ky bar mund të përshkruhet nga Mjeku specialist si për përdorim “off-label” nëse është e nevojshme për trajtimin e pacientëve me COVID-19.¹⁶ Sot ekzistojnë dëshmi shkencore se përdorimi i këtij bari në stadet e hershme sjell rezultate pozitive ndaj COVID-19, edhe pse këto të dhëna janë kryesisht observacionale dhe pjesërisht klinike të randomizuara, ndërsa studimet klinike të fazës së III-të janë duke vazhduar deri në determinim të plotë të efikasitetit farmakologjik ndaj COVID-19 gjë që mund të sjell deri te ripërtirja e informatave. Ky bar gjithashtu kërkon monitorim strikt nën mbikëqyrje të mjekut duke përjashtuar atë si trajtim në rastet kur kontraindikohet.⁷⁵⁻⁸⁴	*Shiqo vërejtjet për suplemente dhe Paracetamol në Tabelën 1. *Shiqo vërejtjet dhe specifikat për antimikrobik në Tabelën 2. *Kujdes me <u>Hidroksiklorokin</u> të përdoret kryesisht te <u>moshat e rritura</u>. -Alergji e ditur ndaj barit: -QTc >500msec.⁸⁵ -Hipokalemia -Interaksioni me barna të tjera janë të theksuara (Shiqo me kujdes barnat që rrisin rrezikun për kardiotoxicitet) https://www.covid19-druginteractions.org/ -Deficienca e njohur e G6PD -Retinopati, -Porfiri, Epilepsi -Miasthenia gravis *Fëmijët me rrezik të lartë 6.5 mg/kg dita 1; 3.25 dita 2-5. (>12 vjeç) (sususpension 25 mg/ml (120 ml) – 15 tbl 200 mg pluhur + 60 ml vehikulum suspenszioni (nivelizim deri 120 ml) *Kujdes i veçantë gjatë kombinimit me Azitromicin për shkak të rrezikut për Kardiotoxicitet më të theksuar. [*Fillimisht ndërpritet azitromicina, pastaj dozimi i hidroksiklorokinës zvogëlohet dhe në rast të monitorimit të mëtutjeshëm ekzistojnë sërish ankesa dhe efekte të padshiruara ndërpritet trajtimi, nese jo vazhdohet sipas rekomandimeve]

Tabela 3. Trajtimi dhe triazhimi nga niveli dytësor dhe tretësor

I KONFIRMUAR PËR COVID-19, SËMUNDJE E RËNDË (DISPNE, NEVOJË PËR O₂, Prezenca e ndonjërit nga faktorët: Frekuencë respiratore ≥30/min te të rriturit, ≥40/min te fëmijët <5v, Saturimi O₂ ≤93%, -PaO₂/FiO₂ raporti<300, Infiltrate pulmonare >50% të fushave mushkërore brenda 24-48 orësh) ME APO PA FAKTOR RREZIKU <i>-Faktorët e rrezikut: (mosha>65 vjeç dhe/ose sëmundje të ndërlidhura të dështimit të funksionit të organeve (mushkëri, zemër, mëlçi, veshka... etj), obezitet, diabet, koronaropati, SPOK, hipertension arterial)</i>		
Kujdes optimal mbështetës në klinikë (ose kujdes intensiv)	Konsidero të fillohet	Vërejtje
<u>*Trajtimi me suplemente, paracetamol dhe antimikrobik sipas tabelës 1 dhe 2</u> + -Tromboprofilaksë sipas tabelës 2: -Trajtim për VTE ose dyshim: Nëse: ≥7 ditë nga fillimi i simptomave, duke pranuar ≥6L O₂ Kanulë Nazale ose 50% rritje e nevojave për O₂ brenda 24 orëve. <u>*CrCl > 30mL/min;<100 kg</u> <u>D – Dimer >2500ng/ml;</u> Enoksaparin (150 IU/kg) (Fraksiparin 106 IU) 1x1, s.c >100 kg Enoksaparin (100 IU/kg) (Fraksiparin 71 IU) 2x1, s.c + Deksametazon 6 mg IV/P.O 1x1 për 10 ditë ose Metilprednisolon 40 mg në 12 orë -/+ (opsional) Hidroksiklorokin tbl a 200 mg 800 mg dita 1, 2x2 tbl 400 mg dita 2-7, 2x1 tbl -/+ (opsional) -Azithromicin* 500 mg dita 1, 250 mg dita 2-5 -/+ (opsional) -Favipiravir tab. a 200 mg dita 1, 2x4 dita 2-7, 2x3 -/+ (opsional) Remdesivir Dita 1, 200 mg (IV, 30 min) Dita 2-10, 100 mg (IV, 30 min)	*Sqarimet për inicim të terapisë shtesë me antimikrobik dhe Hidroksiklorokin i gjeni tabelën 2 dhe 3. *Administro O₂ *Në rast se simptomat zgjasin mbi 7 ditë Deksametazon 6 mg deri 10 ditë (apo deri lirim nga spitali në varësi të rastit).⁸⁶ *Favipiraviri si bar me aktivitet antiviral i aprovuar paraprakisht për influenzën, kurse ditët e fundit ekzistojnë edhe aprovime për indikacionin Covid-19 nga disa vende por edhe përdoret në kuadër të emergjencës si dhe si përdorim “off label” në disa vende. Konsidero me kujdes të shtuar inicimin e tij në rast të kontraindikacioneve në hidroksiklorokin si dhe në rast të rëndimit të gjendjes së pacientit/pacientët me pneumoni të rëndë përkundër përdorimit hidroksiklorokinës duke marrur në konsideratë vërejtjet në të djathtë.⁸⁷⁻⁹⁷!! *Remdesivir: të rriturit dhe adoloshentët nga mosha 12 vjeçare me pneumoni dhe nevojë për O₂.⁹⁷	*Shiqo vërejtjet për suplemente dhe paracetamol në Tabelën 1. *Shiqo vërejtjet dhe specifikat për antimikrobik në Tabelën 2. *Shiqo vërejtjet dhe specifikat për hidroksiklorokin në Tabelën 3 <i>*Gjatë trajtimit me antikoagulant të monitorohet niveli trombociteve, PT, aPTT, Fibrinogjen dhe D-Dimer dhe të vlerësohet rreziku si për kursin e sëmundjes ashtu edhe rrezikun potencial për hemorragji (transfuzion te pacientët me hemorragji major)</i> <i>*Aspirina mund të vazhdohet në dozime të vogla për veçori antiagreguese te rastet e rrezikuara (nuk rekomandohet te pacientët me rrezik për hemorragji)!</i> <i>*Monitoro statusin oksigjenit, CRP, Ferritin, LDH, IL-6, PCT, hemogram.</i> <i>*Gjatë administrimit të Deksametazonit, të vlerësohen rast për rast vendimet te fëmijet apo te gratë shtatëzëna me specialistin. Shiqo kontraindikacionet e Kortikosteroideve!!!</i> <i>*Favipiraviri nuk duhet të përdoret te gratë shtatëzëna dhe gjdhënie dhe hiperurikemi theksuar!⁵⁰</i> <i>*Të ndërpritet terapia në rast të shokut anafilaktik, problemeve serioze hepatike, lëndimet renale, rënie theksuar leukociteve, neutrofileve, trombociteve, çrregullimeve theksuara psikiatrike si halucinacione, psikoza, kolit hemorragjik, nekroliz toksike epidermale dhe steven Johnson sindromi)</i> <i>*Remdesivir shkakton reaksione alergjike përshkak të eksipientëve, dëmtime hepatike dhe renale që duhet të monitorohen strikt nga dita e parë e trajtimit. KI: eGFR <30 ml/min;ALT ≥ 5 herë.⁴⁷⁻⁴⁹</i>

Tabela 4. Trajtimi dhe triazhimi nga niveli dytësor dhe tretësor

I KONFIRMUAR PËR COVID-19, GJENDJE KRITIKE (SINDROM I DISTRESIT AKUT RESPIRATOR, SEPSË, KOMBINUAR ME DËSHITIM TË FUNKSIONIT TË ORGANEVE) ME APO PA FAKTOR RREZIKU		
<i>-Bazuar edhe nga ekzaminimi dhe vlerësimi i parametrave investigues Covid-19 specifik (saturimi O₂ nën 93%, biomarkerët e statusit inflamator dhe koagulimit jashtë vlerave normale, vlerësimet imazherike (mushkëri!) si dhe funksioni renal dhe hepatic etj !)</i> <i>-Faktorët e rrezikut: (mosha>65 vjeç dhe/ose sëmundje të ndërlidhura të dështimit të funksionit të organeve (mushkëri, zemër, mëlçi, veshka... etj), obezitet, diabet, koronaropati, SPOK, hipertension arterial)</i>		
Kujdes optimal në Intenzivë	Konsidero të fillohet	Vërejtje
<u>*Trajtimi me suplemente, paracetamol dhe antimikrobik sipas tabelës 1, 2 dhe 3</u> + -Trajtimi me antikoagulant sipas tabelës 3: + Dexametazone 6 mg IV/P.O 1x1 për 10 ditë ose Metilprednisolon 40 mg në 12 orë -/+ (opsional) Hidroksiklorokin-shtypur/bërë pluhur-tretur dhe aplikuar përmes tubit nazogastrik ¹⁰⁵ 800 mg dita 1, 2x2 tbl 400 mg dita 2-7, 2x1 tbl -/+ (opsional) -Azithromicin* 500 mg dita 1 250 mg dita 2-5 -/+ (opsional) -Favipiravir tab. a 200 mg dita 1, 2x4 dita 2-7, 2x3 -/+ (opsional) Remdesivir: Dita 1, 200 mg (IV, 30 min) Dita 2-10, 100 mg (IV, 30 min) + Tocilizumab 400 mg IV inf. (8 mg/kg, maksimum 800 mg) NaCl 0.9% tret. 100 ml: Të tërhiqen 20 ml NaCl dhe sasi ekuivalente të plotësohet me Tocilizumab (80 ml NaCl 0.9 % + 20 ml Tocilizumab (400 mg))= 100 ml - administrohen përgjatë 1 orë; përsëritet Tocilizumab pas 12 orësh nëse përgjigja e varfër (maksimum 2 doza) -Ruhet në 2° deri 8°C (24 orë apo 4 orë temperaturë dhomës mbahet në hapsirë të errët !¹⁰⁴	*Ventilim mekanik *Parandalim dhe trajtim ARDS *Përcjellje për infeksione *Fillimisht inico Deksametazonin nëse nuk është inicuar paraprakisht sipas tabelës 5. *Inico trajtim sipas përcaktimit të protokollit për trajtim me tocilizumab anti IL-6 ⁹⁸⁻¹⁰². * Veprime të favorshme në pacientët me gjendje kritike që vuajnë nga inflamacioni theksuar perzistent i njohur edhe si sindromi lirues citokinave! *Të pacientëve pas trajtimit nuk duhet të vlerësohet vetëm si kriter përfitimi, pacientët duhet të monitorohen me gjetjet e hipoksisë, dështimit të frymëmarrjes, shokut dhe dështimit të shumëfishtë të organeve *Remdesivir nuk ka aprovim te gjendjet kritike por mund të përdoret si “compassionate use”¹⁰⁶ ose duke bazuar në “emergency use authorisation”. Sipas aprovimit me kusht nga EMA mund të përdoret vetëm te tabela 4. *Kujdes funksionin renal dhe hepatic ¹⁰⁷⁻¹⁰⁹	*Shiqo vërejtjet për suplemente dhe paracetamol në Tabelën 1. *Shiqo vërejtjet dhe specifikat për Antimikrobik në Tabelën 2. *Shiqo vërejtjet dhe specifikat për hidroksiklorokin në Tabelën 3 *Shiqo vërejtjet dhe specifikat për antikoagulant, deksametazon, favipiravir dhe Remdesivir në Tabelën 4. *Monitoro statusin oksigjenit, Hemogram, CRP, Ferritin, LDH, IL-6, D-Dimer, Fibrinogjen, AST, ALT etj! *Tocilizumab mund të inicohet nëse: Së paku 5 nga këto pikat duhet të jenë të pranishme (Limfocitocitoz hemofagocitike): 1.Temperatura >38.5 2.Të ekzistojnë së paku 2 citopeni në matjet e gjakut periferik (Hemoglobin <9 g/dL, Neutrofile <1000/mm³, Trombocyte <100.000/mm³ 3.Splenomegali 4.Trigliceridet në gjendje esull >265 mg/dL dhe/ose fibrinogjeni <150 mg/dL 5.Ferritin >2000-6000 mcg/L, D-Dimer>1000 6.Aktivitet të ulët NK (bazuar vlerat referente laboratorike) 7.Rritja e aktivitetit receptorit IL-2 (sipas vlerave të rriturit) 8.Gjetja e hemofagocitozës në palcën eshtrorë 9. Ngritje theksuar CRP, LDH>300 U/L.¹⁰³ *Nuk duhet të përdoret te gratë shtatzëna, duhet të monitorohet nga afër neutropenia (<500 / mm³), tuberkulozi aktiv, hepatiti aktiv B ose C, alergjia, mbindjeshmëria, funksionet e mëlçisë dhe numërimi i trombociteve, pacientët me histori të divertikulitit duhet të monitorohen nga afër për shkak të perforimit gastrointestinal, mvi 70 vjeç, pankreatit, LF etj *Terapia me antiviral potencial nuk preferohet në këtë fazë (në rast se pacienti nuk ka përfutur nga kjo terapi mund të përdoret sipas “major compassionate” sipas vlerësimit specialistit infektolog

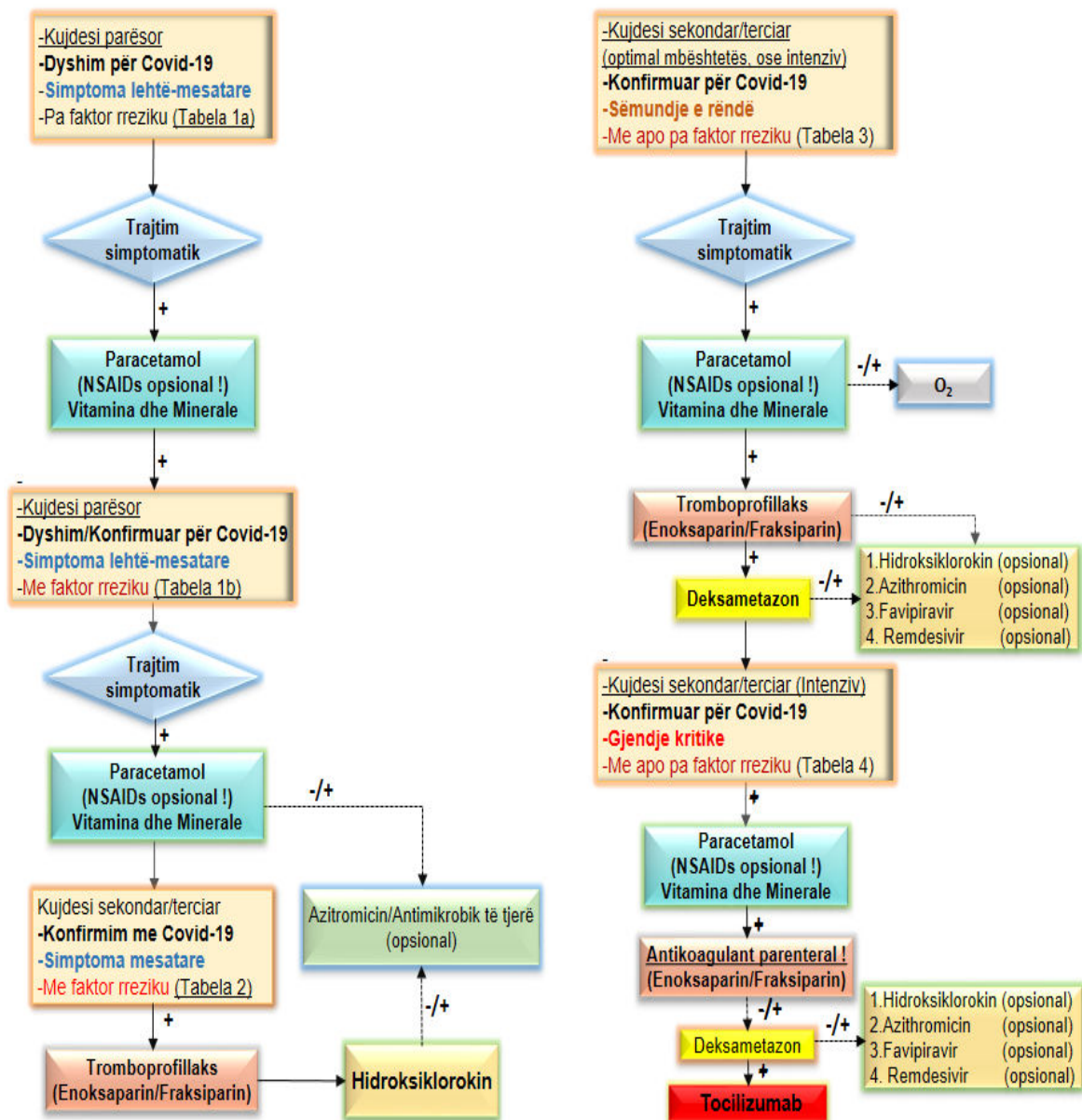


Figura 1. Algoritmi për menaxhimin dhe trajtimin e pacientëve të spitalizuar me stade të ndryshme të Covid-19. Sqarimet mbi trajtimet mbështetëse, terapinë shtesë, kujdesin optimal mbështetës në klinikë, kujdesin intenziv, konsiderimi për inicim terapisë dhe vërejtjet janë të bashkangjitura në Tabelat e mësipërme 1-4.

11. Referencat

1. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, ... LH-TL respiratory, 2020 undefined. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *thelancet.com*.
2. Burke RM, Midgley CM, Dratch A, et al. Active Monitoring of Persons Exposed to Patients with Confirmed COVID-19 — United States, January–February 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(9):245-246. doi:10.15585/mmwr.mm6909e1
3. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of 2019-nCoV from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *medRxiv*. February 2020:2020.02.02.20020016. doi:10.1101/2020.02.02.20020016
4. Zhang J, Lin G, Zeng J, Lin J, Tian J, Li G. Challenges of SARS-CoV-2 and lessons learnt from SARS in Guangdong Province, China. *Journal of Clinical Virology*. 2020;126:104341. doi:10.1016/J.JCV.2020.104341
5. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
6. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *jamanetwork.com*.
7. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
8. Shearer FM, Moss R, McVernon J, Ross J V., McCaw JM. Infectious disease pandemic planning and response: Incorporating decision analysis. *PLoS Medicine*. 2020;17(1). doi:10.1371/JOURNAL.PMED.1003018
9. Yang Y, Shen C, Li J, et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 1 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *medrxiv.org*. doi:10.1101/2020.03.02.20029975
10. Wan S, Yi Q, Fan S, et al. Title page 1 Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized 2 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) 3. *medrxiv.org*. doi:10.1101/2020.02.10.20021832
11. Halimi V, Daci A, Stojanovska S, Panovska-Stavridis I, Stevanovic M, Filipce V, Grozdanova A. Current regulatory approaches for accessing potential COVID-19 therapies. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*. 2020 Dec;13(1):1-4.
12. European Medicine Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-22-25-june-2020>. EMA.
13. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19-frequently-asked-questions#drugs>. Published 2020.
14. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment>
15. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation>
16. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>
17. J G, N O, D S, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients With Severe Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2020;382(24). doi:10.1056/NEJMOA2007016
18. <https://www.gilead.com/purpose/advancing-global-health/covid-19/voluntary-licensing-agreements-for-remdesivir>
19. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering*. March 2020. doi:10.1016/J.ENG.2020.03.007
20. Yamamura H, Matsuura H, Nakagawa J, Fukuoka H, Domi H, Chujoh S. Effect of favipiravir and an anti-inflammatory strategy for COVID-19. *Critical Care*. 2020 Dec;24(1):1-3
21. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes_en.pdf
22. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-cipla/cipla-gets-india-approval-to-sell-covid-19-drug-favipiravir-idUSKCN24P1HS>
23. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
24. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 May;18(5):1023-6.
25. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, Der Nigoghossian C, Ageno W, Madjid M, Guo Y, Tang LV. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020 Jun 16;75(23):2950-73. <https://www.thoracic.org/patients/patient-resources/resources/covid-19-diagnosis-and->

27. <http://www.uphs.upenn.edu/antibiotics/COVID19.html><https://www.recoverytrial.net/files/hcq-recovery-statement-050620-final-002.pdf>.
28. <https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=cov.coa>.
29. www.simit.org/images/news/1588-flow-chart-gestionale-terapia-domiciliare-
<https://www.simit.org/images/news/1588-flow-chart-gestionale-terapia-domiciliare-precoce-covid-19-versione-27-marzo-2020.pdf>.
30. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. April 2020.
31. [https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19 InterimGuidelines Treatment ENG.pdf](https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19%20InterimGuidelines%20Treatment%20ENG.pdf)
32. [https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/Hydroxychloroquine final DOI IJAA.pdf](https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/Hydroxychloroquine_final_DOI_IJAA.pdf)
33. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_ERISKIN_HASTA_TEDAVISI.pdf
<https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID>
34. Zhejiang University School of Medicine Kine (<https://gmcc.alibabadocor.com/prevention-manual/reader>.
35. AmbossGjermani([https://www.amboss.com/us/knowledge/COVID-19 %28Coronavirus_disease_2019%29](https://www.amboss.com/us/knowledge/COVID-19%20Coronavirus_disease_2019%29)).
36. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1278777/retrieve>.
37. <https://covidprotocols.org/protocols/therapeutics/#overview>.
38. <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>.
39. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, Dager WE, Deitelzweig SB, Ellsworth S, Garcia D, Kaatz S. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020 May 21:1.
40. https://medicine.yale.edu/intmed/COVID-19%20ADULT%20Treatment%20Algorithm%207.24.20_389358_5_v2.pdf
41. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/covid-19-rehberi.html>
42. https://www.recoverytrial.net/files/recovery_dexamethasone_statement_160620_v2final.pdf.
43. www.massgeneral.org/assets/MGH/pdf/news/coronavirus/mass-general-COVID-19-treatment-guidance.pdf.
44. 9c56d421ab65.filesusr.com/ugd/7b3751_bbb2706bbeb642ce92a528c051a3b716.pdf).
45. MGS B, FFA V, VS S, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA network open*. 2020;3(4). doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2020.8857
46. <http://www.covid19-druginteractions.org>.
47. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(24):2327-2336. doi:10.1056/NEJMoa2007016
48. <https://www.nebraskamed.com/sites/default/files/documents/covid-19/antiviral-and-pharmacotherapy-information.pdf?date=05012020>.
49. https://4d9cc926-c314-41ac-908e19322efdf1db.filesusr.com/ugd/b5d454_079e3d496a0549bc87c776f1d37286dc.pdf.
50. https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ht8jUiB_MI-aKnlwstzwv
51. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.2020;117(20):10970-10975. doi:10.1073/pnas.2005615117
52. Shojaei A, Salari P. COVID-19 and off label use of drugs: an ethical viewpoint. *DARU*. 2020 May 8.
53. Borysowski J, Ehni HJ, Górski A. Ethics review in compassionate use. *BMC medicine*. 2017 Dec;15(1):1-7.
54. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergency-use-authorization-medical-products-and-related-authorities>
55. <https://journalofethics.ama-assn.org/article/informed-consent-label-use-prescription-medications/2012-07>
56. <https://www.cov.com/~media/files/corporate/publications/2010/11/the-need-for-informed-consent-in-off-label-use-in-the-eu.pdf>
57. http://www.uphs.upenn.edu/antibiotics/Community_Acquired_Pneumonia.html

58. Rinott E, Kozer E, Shapira Y, Bar-Haim A, Youngster I. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020 Jun 12.
59. Zabetakis I, Lordan R, Norton C, Tsoupras A. COVID-19: The Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation. *Nutrients*. 2020 May;12(5):1466.
60. Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M, Jeewandara C, Ranasinghe P. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020 Apr 16.
61. Caccialanza R, Laviano A, Lobascio F, Montagna E, Bruno R, Ludovisi S, Corsico AG, Di Sabatino A, Belliato M, Calvi M, Iacona I. Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol. *Nutrition*. 2020 Apr 3:110835.
62. Baud D, Agri VD, Gibson GR, Reid G, Giannoni E. Using Probiotics to Flatten the Curve of Coronavirus Disease COVID-2019 Pandemic. *Frontiers in Public Health*. 2020;8.
63. Barazzoni R, Bischoff SC, Krznaric Z, Pirlich M, Singer P. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection.
64. Bleyzac N, Goutelle S, Bourguignon L, Tod M. Azithromycin for COVID-19: More Than Just an Antimicrobial?
65. Risch HA. Early Outpatient Treatment of Symptomatic, High-Risk Covid-19 Patients that Should be Ramped-Up Immediately as Key to the Pandemic Crisis. *American Journal of Epidemiology*. 2020 May 27.
66. Lagier JC, Million M, Gautret P, Colson P, Cortaredona S, Giraud-Gatineau A, Honoré S, Gaubert JY, Fournier PE, Tissot-Dupont H, Chabrière E. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020 Jun 25:101791.
67. <https://www.drugs.com/sfx/azithromycin-side-effects.html>
68. https://www.medicinenet.com/azithromycin/article.htm#what_is_azithromycin_zithromax_z-pak
69. Lode H. The pharmacokinetics of azithromycin and their clinical significance. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1991 Oct 1;10(10):807-12.
70. Liu P, Allaudeen H, Chandra R, Phillips K, Jungnik A, Breen JD, Sharma A. Comparative pharmacokinetics of azithromycin in serum and white blood cells of healthy subjects receiving a single-dose extended-release regimen versus a 3-day immediate-release regimen. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007 Jan 1;51(1):103-9.
71. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Macfadden DR, Soucy JPR, Daneman N et al.,. Bacterial co-infection and secondary infection in patient with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. 2020 July 23:
72. Clancy CJ, Nguyen MH. COVID-19, superinfections and antimicrobial development: What can we expect?. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 May 1.
73. Harris AM, Hicks LA, Qaseem A. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Annals of internal medicine*. 2016 Mar 15;164(6):425-34.
74. Ramacciotti E, Macedo AS, Biagioni RB, Caffaro RA, Lopes RD, Guerra JC, Orsi FA, Marques MA, Tafur AJ, Caprini JA, Nicolaidis A. Evidence-Based Practical Guidance for the Antithrombotic Management in Patients with Coronavirus Disease (COVID-19) in 2020. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2020 Jul 9;26:1076029620936350.
75. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>
76. Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, Hocquart M, Mailhe M, Esteves-Vieira V, Doudier B. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis*101738.
77. Lagier JC, Million M, Gautret P, Colson P, Cortaredona S, Giraud-Gatineau A, Honoré S, Gaubert JY, Fournier PE, Tissot-Dupont H, Chabrière E. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020 Jun 25:101791.
78. <https://c19study.com/>
79. Andreani J, Le Bideau M, Duflot I, Jardot P, Rolland C, Boxberger M, Wurtz N, Rolain JM, Colson P, La Scola B, Raoult D. In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Microbial pathogenesis*. 2020 Apr 25:104228.
80. Million M, Gautret P, Colson P, Roussel Y, Dubourg G, Chabriere E, Honore S, Rolain JM, Fenollar F, Fournier PE, Lagier JC. Clinical Efficacy of Chloroquine derivatives in COVID-19 Infection: Comparative meta-analysis between the Big data and the real world. *New Microbes and New Infections*. 2020 Jun 6:100709.
81. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, Jacobsen G, Wang DD, Huitsing K, Brar I, Alangaden GJ, Ramesh MS, McKinnon JE, O'Neill W. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 Jul 2.

82. COVID-19 Outpatients – Early Risk-Stratified Treatment with Zinc Plus Low Dose Hydroxychloroquine and Azithromycin: A Retrospective Case Series Study
<https://www.preprints.org/manuscript/202007.0025/v1>
83. Carlucci P, Ahuja T, Petrilli CM, Rajagopalan H, Jones S, Rahimian J. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. medRxiv. 2020 Jan 1.
84. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Pardo-Hernandez H, Rochwerf B, Lamontagne F, Han MA, Kum E, Liu Q. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *bmj*. 2020 Jul 30;370.
85. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>.
86. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. MedRxiv. 2020 Jan 1.
87. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, Liao X, Gu Y, Cai Q, Yang Y, Shen C. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. Engineering. 2020 Mar 18.
88. Irie K, Nakagawa A, Fujita H, Tamura R, Eto M, Ikesue H, Muroi N, Tomii K, Hashida T. Pharmacokinetics of Favipiravir in Critically Ill Patients with COVID-19. Clinical and Translational Science. 2020 May 31.
89. Yamamura H, Matsuura H, Nakagawa J, Fukuoka H, Domi H, Chujoh S. Effect of favipiravir and an anti-inflammatory strategy for COVID-19. Critical Care. 2020 Dec;24(1):1-3.
90. Coomes EA, Haghbayan H. Favipiravir, an antiviral for COVID-19?. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2020 May 17.
91. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama*. 2020 May 12;323(18):1824-36.
92. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir—a potential treatment in the COVID-19 pandemic?. Journal of Virus Eradication. 2020 Apr;6(2):45.
93. <https://www.pharmaceutical-technology.com/news/glenmark-favipiravir-covid-nod/>
94. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.24.20133249v3>
95. <https://zeenews.india.com/india/cipla-ready-to-launch-coronavirus-covid-19-treatment-drug-favipiravir-says-csir-2297894.html>
96. <https://www.duvarenglish.com/health-2/coronavirus/2020/07/08/turkey-to-soon-start-mass-production-of-covid-19-drug-favipiravir-says-health-minister/>
97. <https://abc7news.com/favipiravir-covid-19-drug-stanford-tablet/6328341/>
98. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation>
99. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, Franceschini E, Cuomo G, Orlando G, Borghi V, Santoro A. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. The Lancet Rheumatology. 2020 Jun 24.
100. Kewan T, Covut F, Al-Jaghbeer MJ, Rose L, Gopalakrishna KV, Akbik B. Tocilizumab for treatment of patients with severe COVID-19: A retrospective cohort study. EClinicalMedicine. 2020 Jun 20:100418.
101. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, Zhou Y, Zheng X, Yang Y, Li X, Zhang X. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2020 May 19;117(20):10970-5.
102. Misra DP, Agarwal V, Gasparyan AY, Zimba O. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. Clinical Rheumatology. 2020 Apr 10:1-8.
103. Debaugnies F, Mahadeb B, Ferster A, et al. Performances of the H-Score for Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult and Pediatric Patients. Am J Clin Pathol. 2016;145(6):862–870. doi:10.1093/ajcp/aqw076
104. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125276s114lbl.pdf
105. <https://www.youtube.com/watch?v=93oAYQ3M2dA>
106. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, Feldt T, Green G, Green ML, Lescure FX, Nicastri E. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. New England Journal of Medicine. 2020 Jun 11;382(24):2327-36.
107. Dubert M, Visseaux B, Isernia V, Bouadma L, Deconinck L, Patrier J, Wicky PH, Le Pluart D, Kramer L, Rioux C, Le Hingrat Q. Case reports study of the first five patients COVID-19 treated with remdesivir in France. International Journal of Infectious Diseases. 2020 Jun 30.
108. Adamsick ML, Gandhi RG, Bidell MR, Elshaboury RH, Bhattacharyya RP, Kim AY, Nigwekar S, Rhee EP, Sise ME. Remdesivir in patients with acute or chronic kidney disease and COVID-19. Journal of the American Society of Nephrology. 2020 Jul 1;31(7):1384-6.
109. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2020 May 12.

12. Shkurtesat

ALT	Alaninë aminotransferaza
BAJIS	Barna antiinflamatore josteroide
BMI	Body Mass Index (Indeks i masës trupore)
CDC	Center for Disease Control
CrCl	Klirens i kreatininës
ECDC	European Center for Disease Control
IKShPK	Instituti Kombëtar i Shëndetësisë Publike të Kosovës
KPSh	Kujdes parësor shëndetësor
MIQ	Mjekimi qëndror intenziv
MSh	Ministria e Shëndetësisë
OBSH	Oganizata Botërore e Shëndetësisë
UK	Udhërrëfyes klinik