

ПРЕПОРАКИ ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА COVID-19

-

Тековни препораки
Living guidance

Август/Септември 2021

ПРЕПОРАКИ
v.1/21

Број на документот	Датум на изработка	Датум на промена на документот
	24.09.2021	
Изработил: Комисија формирана од МЗ	Контролирано од:	

ВОВЕДНИ НАПОМЕНИ

Документот е развиен врз базичниот формат на последниот објавен интегрален документ наменет за менаџмент на COVID-19 на СЗО “WHO/Covid-19 Clinical management: Living guidance, 25 January 2021; WHO reference number: WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1” дополнет со, до моментот на изготвувањето на овие препораки, објавените документи на СЗО со евалуација на најновите сознанија за превенција (“WHO Living guidance: Drugs to prevent COVID-19, Interim guidance, 2 March 2021”) и тераписки пристап (“WHO/ Therapeutics and COVID-19, Living guidance, 6 July 2021” и WHO/Therapeutics and COVID-19, Living guideline, 24 September 2021), како и ЕБМ докази објавени во документ на NIH/National Institutes of Health “Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines” (достапен на: <https://www.covid19-treatmentguidelines.nih.gov>; со последен апдејт на Клиничкиот менаџмент од 25 Август 2021 г) и ставови на IDSA/Infectious Diseases Society of America и NHS/National Health Services на Англија, објавени во нивни Гајдлајнси.

Важна забелешка за Август 2021: Освен хипертрансмисибилноста и високите максимални вредности на вирусното оптоварување (“viral loads”), тековните познавања на SARS-CoV-2 инфекцијата со во моментот доминантната **Делта варијанта**, се многу лимитирани иако на дневна основа добиваме се повеќе релевантни информации. Делта поседува многу единствени карактеристики. Најголемиот број сознанија за клиничките, епидемиолошките, тераписките и дијагностичките аспекти на инфекцијата и COVID-19 базираат врз студиите финализирани во пред-Делта ера па препораките базирани врз референците од тој период треба да се интерпретираат во тој контекст. Секако дека ние продолжуваме со внимателно следење на состојбата за update на COVID-19 информациите и препораките базирани врз нови сознанија.

КЛУЧНИ НАСОКИ:

Иницијална клиничка евалуација:

- Лица со симптоми со позитивен резултат на PCR или антигенски тест
- Иницијалната клиничка проценка треба да се базира на:
 - ✓ Фактори на ризик (возраст >60 г, имунокомпромитирана состојба, обезност/BMI ≥ 25 , дијабет, хронична бубрежна болест, кардиоваскуларни заболувања),
 - ✓ Потенцијална орган дисфункција која го лимитира третманот (ренална, хепатална),
 - ✓ Дата на почеток на симптомите, а не на првиот позитивен тест (за определување на времетраењето на болеста),
 - ✓ Тежина на болеста при презентација,
 - ✓ Деца или возрасни, види подолу MIS-C/MIS-A

Референци: WHO/Covid-19 Clinical management: Living guidance, 25 January 2021; WHO reference number: WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1; WHO/Therapeutics and COVID-19, Living guidance, 6 July 2021; NIH COVID-19 Treatment Guidelines; N Engl J Med 2020, 389:1708; Lancet 2020, 395:497; JAMA 2020, 323:1061; JAMA 2020, 323:1239.

СОДРЖИНА

ОПШТИ ПРИНЦИПИ НА ТЕРАПИЈАТА:.....	4
МЕНАЏМЕНТ НА ЛЕСНА COVID-19: СИМПТОМАТСКА ТЕРАПИЈА	20
МЕНАЏМЕНТ НА СРЕДНО ТЕШКА COVID-19: ТРЕТМАН НА ПНЕВМОНИЈА	21
МЕНАЏМЕНТ НА ТЕШКА ФОРМА НА COVID-19: ТРЕТМАН НА ТЕШКА ПНЕВМОНИЈА	23
МЕНАЏМЕНТ НА КРИТИЧНА COVID-19: АКУТЕН РЕСПИРАТОРЕН ДИСТРЕС СИНДРОМ	25
МЕНАЏМЕНТ НА КРИТИЧЕН COVID-19: СЕПТИЧЕН ШОК.....	29
ПРЕВЕНЦИЈА НА КОМПЛИКАЦИИ КАЈ ХОСПИТАЛИЗИРАНИ И КРИТИЧНО БОЛНИ ПАЦИЕНТИ СО COVID-19	32
ЛЕКОВИ И COVID-19	36
ТРЕТМАН НА ДРУГИ АКУТНИ И ХРОНИЧНИ ИНФЕКЦИИ КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО COVID-19.....	37
АНЕКС 1. ПРЕПОРАКИ ЗА УПОТРЕБА НА ANTI-SARS-CoV-2 АНТИТЕЛА CASIRIVIMAB ПЛУС IMDEVIMAB ВО Р.С.МАКЕДОНИЈА.....	39
АНЕКС 2. ПРЕПОРАКИ ЗА ПРИМЕНА НА РЕМДЕСИВИР ПРИ COVID-19.....	42

ОПШТИ ПРИНЦИПИ НА ТЕРАПИЈАТА:

- Рано дијагностицирање на COVID-19

Важна забелешка: датата на почеток на први симптоми е клучна за носење одлука за третман (не датата на првиот позитивен тест). Во тој контекст треба да се знае дека два главни процеси ја детерминираат патогенезата на COVID-19; рано, на почетокот на клиничкиот тек, болеста е детерминирана со репликацијата на SARS-CoV-2 вирусот, додека подоцна, со дисрегулиран имун/инфламаторен одговор кон SARS-CoV-2 кој резултира со ткивни оштетувања. Базирано врз овие сознанија, терапијата која директно го таргетира SARS-CoV-2 вирусот би требало да се очекува да има најголем ефект на почетокот на болеста, додека имunosупресивните/антиинфламаторните тераписки агенции, во подоцнежните стадиуми на COVID-19.

- Два стадиуми на болест:

1. **Ден 1-10: активна вирусна репликација**

- Антивирусните тераписки агенции се со најголема веројатност за ефикасност во овој ран стадиум (нпр, Ремдесивир, антивирусни моноклонални антитела),
- Не се препорачуваат: системски кортикостероиди и други имуни модулатори (нпр, IL-6 инхибитори); не постои веројатност за бенефит, можат да бидат штетни, можат да го пролонгираат периодот на вирусната репликација,

2. **Ден 8-14, или подоцна: имуна дисфункција** (нпр, респираторна компромитираност, друга тешка болест)

- Антивирусната терапија е помалку ефикасна, а може да биде и сосема неефикасна во овој стадиум од болест,
- Кортикостероиди и други имуно-модулатори се веројатно корисни за пациентите со тешка болест.

Табела 1. Препораки кои базираат врз тежината:

Услови, тежина на болест, ризик за прогресија	Терапија	Коментар
Не хоспитализирани или хоспитализирани, асимптоматски	Не се препорачува	Внимателно клиничко мониторирање
Не хоспитализирани, лесна-до-средно тешка болест, БЕЗ висок ризик за прогресија на болеста	Не се препорачува. Дексаметазон ДА НЕ СЕ ДАВА	Внимателно клиничко мониторирање
Не хоспитализирани, лесна-до-средно тешка болест, висок ризик за прогресија на болеста	Моноклонални антитела: (Casirivimab + Imdevimab) АНЕКС-1 Дексаметазон ДА НЕ СЕ ДАВА. (Bamlanivimab + Etesevimab) не се активни против Делта варијанта – ДА НЕ СЕ ДАВААТ.	Моноклонални антитела силно се преферираат во однос на конвалесцентна плазма. Треба да се администрираат што е можно порано во текот на болеста; не се препорачуваат по 7иот-9иот ден од појава на симптомите поради малата веројатност за ефикасност.
Хоспитализирани, лесна болест (нема засегање на долните делови на респираторниот тракт). Пациент со висок ризик за прогресија на болеста.	Моноклонални антитела доколку хоспитализацијата се должи на други причини а не на COVID-19. Дексаметазон ДА НЕ СЕ ДАВА.	Моноклонални антитела силно се преферираат во однос на конвалесцентна плазма. Треба да се администрираат што е можно порано во текот на болеста; да не се даваат по 7иот-9иот ден од симптомите.
Хоспитализирани, средно тешка болест (доказ за долнореспираторна болест) БЕЗ потреба за O ₂ суплемент. Пациент со висок ризик за прогресија на болеста	Ремдесивир? - види подоле Дексаметазон ДА НЕ СЕ ДАВА.	Нема јасен бенефит од давањето на конвалесцентна плазма, дури ни доколку се даде ≤3 дена од симптомите.
Хоспитализирани, тешка болест (O ₂ сатурација <90% и/или PaO ₂ /FiO ₂ <300) со потреба за O ₂ суплемент	Ремдесивир + Дексаметазон ± Тоцилизумаб	
Хоспитализирани, критична болест – потреба за механичка вентилација или ЕСМО	Дексаметазон ± Ремдесивир ± Тоцилизумаб	Бенефитот од ремдесивир не е докажан, но се препорачува од некои автори. Да се земе предвид II-6 рецептор блокатор во тек на првите 24 часа по прием во ICU (може да се користи со ремдесивир и дексаметазон).

Табела 2. Препораки за режим и дозирање¹

Третман	Тип	Доза/времетраење	Индикација	Коментар
Ремдесивир ²	Антивирусен	Возрасни (>40 kg): 200 mg i.v. воведна доза првиот ден, потоа 100 mg i.v./24 h доза за одржување. Секоја инфузија во тек на 30-120 min. Педијатриски (3.5-40 kg): 5 mg/kg воведна доза првиот ден, потоа 2.5 mg/kg доза за одржување. Времетраење: 5 дена ако не се на механичка вентилација/ЕСМО. Ако нема клиничко подобрување петтиот ден, да продолжи до 10 дена. Кај пациенти на механичка вентилац./ЕСМО – 10 дена.	Хоспитализирани пациенти со тешка болест, но, може (опционо) да се користи и кај пациенти со средно тешка и критична болест. АНЕКС-2	
Дексаметазон ³	Анти-инфламаторен	6 mg i.v. или p.o. еднаш дневно во тек на 10 дена, за пациенти на кислородна поддршка или механичка вентилација	Хоспитализирани пациенти со тешка и критична болест	НЕ СЕ ПРЕПОРАЧУВА ако пациентот не е на O ₂ поддршка
Casirivimab + Imdevimab	Антивирусни (Моноклоналн и антители)	Casirivimab + Imdevimab (Regeneron) комбинација 1.200 mg (casirivimab 600 mg + imdevimab 600 mg) еднакратна i.v. инфузија	Амбулантски пациенти со лесна до тешка болест при висок ризик за прогресија (имунокомпромитирани или >4 коморбидитети) до потешка болест и хоспитализација или фатален исход. АНЕКС-1	Најголем бенефит ако се даде рано по започнување на симптомите. Дозата на двете антители се намали на 600 mg на 3 Јуни 2021 г.
Tocilizumab	Антиинфламаторен (IL-6 инхибитор)	8 mg/kg актуелна телесна тежина до 800 mg, како еднакратна i.v. инфузија со втора доза 12-24 часа подоцна ако нема подобрување.	Хоспитализирани пациенти со прогресивна тешка или критична болест; RECOVERY студија вклучила системска инфламација, дефинирана со CRP ≥75 mg/L како критериум	Бенефитот е веројатно најголем ако се администрира рано (во рамки на 48 h од хоспитализацијата или <24 h по прием во ICU. Можен зголемен ризик за инфекција, особено ако се користи заедно со кортикостероид: потребен клинички мониторинг за секундарни бактериски, габични и други опортунистички инфекции.

¹ Препораките за лекување се прилагодуваат во зависност од индивидуалната состојба на секој пациент, одлуката на лекарот и достапноста на терапијата во моментот

²Ремдесивир се препорачува примарно/приоритет за пациенти кои се на O₂ поддршка

³или, алтернативно, соодветни ниски дози на други системски глукокортикоиди (нпр, преднизолон 40 мг, метилпредни-золон 32 мг или хидрокортизон 160 мг дневно) со режим кој соодветствува на нивната фармакокинетика и фармако-динамика. Кај критичните пациенти со COVID-19 и АРДС, со брзо прогредирачка и исклучително ниска иницијална O₂ сатурација во моментот на хоспитализацијата, а во услови на ограничени други терапевски ресурси (примарно, недостиг на И-6 инхибитор/блокатор на И-6 рецептор), може да се примени и АЛТЕРНАТИВЕН стратешки пристап со краткотрајна ПУЛСНА ТЕРАПИЈА со системски глукокортикоид со внимателно следење на можните несакани ефекти и компликации (генерално бактериски и системски/инвазивни габични инфекции) и интензиван мониторинг врз очекувано активирани латентни инфекции и други состојби во периодот кој следи.

Табела 3. Препораки за лабораториска евалуација на хоспитализирани пациенти:

Кога	Што да се анализира
При прием во болница	<ul style="list-style-type: none"> • Крвна слика со диференцијална, тропонин, хепатални анализи, хемиска анализа, СРК • Феритин, CRP, LDH, d-dimer, PT/PTT/fibrinogen • За стратификација на ризикот (да се повтори при клиничко влошување): <ul style="list-style-type: none"> ➢ LDH (доколку е зголемен, да се повторува на дневна основа) ➢ Тропонин ➢ Базален ЕКГ • Вирусна серологија: <ul style="list-style-type: none"> ➢ HIV ➢ Anti HCV ➢ HBsAg, Anti HBs, Anti HBc • По клиничка индикација: <ul style="list-style-type: none"> ➢ Хемокултури x2, култура од спутум, уринарен антиген со рефлексивна култура и уринарен стреп/легионела антиген ➢ β-HCG за жени на возраст за гравидитет
Препораки за лабораториски анализи на дневна база (до стабилизација на состојбата)	<ul style="list-style-type: none"> • Крвна слика со диференцијална (особено, вкупен број на лимфоцити) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Комплетен метаболен панел ✓ СРК ✓ CRP првата недела од хоспитализација; инфламаторните маркери тешко можат да се интерпретираат по првата недела
Препораки за лабораториски анализи секој втор ден (на дневна основа доколку се зголемени или кај болен во ICU)	<ul style="list-style-type: none"> • PT/PTT/fibrinogen • D-dimer
Радиологија	<ul style="list-style-type: none"> • Портабл Rtg на градни органи при прием; дополнителни имиџинг техники базирано врз евалуацијата, ризикот за секундарна бактерииска инфекција, белодробен емболизам итн.

Лабораториски предиктори: Тешка болест, неповолен исход:

- Намален апсолутен број на лимфоцити
- Зголемени вредности на СРК, CRP, Ferritin, D-dimer, LDH, Тропонин, PT
- Тромбоцитопенија
- Вредности на хепаталните тестови повисоки за пет пати над горната граница за нормални
- Акутно бубрежно оштетување
- Види: Lancet 2020; 395:1054.

Табела 4. Симптоми и фактори на ризик кои се асоцирани со COVID-19

<p>1. Клиничка презентација</p>	<p>Симптомите и знаците со кои се манифестира COVID-19, можат да бидат најразлични.</p> <p>Најчесто се јавуваат: температура (83-99%), кашлица (59-82%), замор (44-70%), анорексија (40-84%), отежнато дишење/кус здив (31-40%), мијалгии (11-35%). Можни се и други неспецифични симптоми, како гушоболки, назална конгестија, главоболки, дијареа, гадење и повраќање, но и губиток на чувството за мирис (аносмија) или вкус (агусија) кои претходат на појавата на респираторни симптоми.</p> <p>Покрај тоа, се регистрираат и други, невролошки манифестации како: вртоглавици, конфузност, агитираност, слабост/малаксаност, конвулзии како и наоди кои сугерираат мозочен удар/апоплексија вклучително проблеми со говорот или видот, губиток на сензориумот, или проблеми со балансот при стоење или одење.</p> <p>Постарите лица и имунокомпромитираните пациенти посебно можат да манифестираат атипични симптоми, како замор, редуцирана будност, редуцирана мобилност, дијареа, губиток на апетит, делириум, и отсуство на покачена телесна температура.</p> <p>Симптомите како диспнеа, температура, гастроинтестинални симптоми или замор кои се должат на физиолошка адаптација кај трудниците, несаканите настани при бременоста, или други болести како маларија, можат да се преклопуваат со симптомите на COVID-19.</p> <p>Кај децата, температура и кашлица не се регистрираат толку често како кај возрасните.</p>
<p>2. Фактори на ризик за тешка форма</p>	<p>Возраст над 60 години (ризикот се зголемува со возраста).</p> <p>Не-заразните болести во основата (коморбидитет): дијабетес, срцеви болести, хронична белодробна болест, цереброваскуларна болест, деменција, ментални нарушувања, хронична бубрежна болест, имunosупресија, обезност и канцер, се асоцирани со повисок морталитет.</p> <p>Кај трудниците, растечката матернална возраст, висок BMI, не-бела етничка припадност, хронични услови и услови кои се специфични за бременоста како што се гестациони дијабетес и прееклампсија.</p> <p>Пушење.</p>

Клиничката презентација на COVID-19 предизвикана од Делта варијанта на SARS-CoV-2 во извесна мера може да се разликува од манифестните форми предизвикани од оригиналниот сој. Според прелиминарни информации температура и кашлица се присутни кај двата типа, но, главоболки, синусна конгестија, гушоболки и течење на носот (назална секреција) се почести при Делта сојот, каде симптом може да биде исто така и ексцесивна кијавица. Губиток на чувствата за вкус и мирис, кои се сметаат за клучни симптоми при оригиналниот вирус, при Делта варијантата се јавуваат многу поретко.

Табела 5. Клинички форми на COVID-19 според тежината на болеста

Лесна болест		Пациенти со симптоми (Табела 1) кои ја исполнуваат дефиницијата за случај за COVID-19 без доказ за вирусна пневмонија или хипоксија.
Средно тешка болест	Пневмонија	<p>Адолесценти и возрасни со клинички знаци за пневмонија (температура, кашлица, диспнеа, забрзано дишење), но без знаци за тешка пневмонија, вклучително $SpO_2 \geq 90\%$ на собен воздух.</p> <p>Деца со клинички знаци за не-тешка пневмонија (кашлица или отежнато дишење + забрзано дишење и/или вовлекување на градниот кош) и без знаци за тешка пневмонија.</p> <p>Забрзано дишење (во респирации/мин): <2 месеци: ≥ 60; 2-11 месеци: ≥ 50; 1-5 години: ≥ 40.</p> <p>Дијагнозата се поставува врз база на клинички параметри; имиџинг техниките за визуелизација на градните органи (рендгенграфија, СТ скен, ултразвук) помагаат во дијагностиката и идентификација или исклучување на белодробни компликации.</p> <p>Предупредување: Прагот на кислородната сатурација од 90% за дефинирање на тешка COVID-19 е избран арбитрарно па треба внимателно да се интерпретира. На пример, клиничарот мора да направи сопствена проценка за утврдување дали ниската кислородна сатурација е знак на тежината на болеста или е нормална за дадениот пациент со хронична белодробна болест. Слично на тоа, сатурацијата >90-94% на собен воздух не преставува нормален наод (кај пациентите со нормални бели дробови) и може да претставува ран знак на тешка болест, доколку пациентот се влошува. Генерално, доколку постои било каква несигурност/двојба, панелот сугерира да превагне да се згреши на страната да се смета дека болеста е тешка.</p>
Тешка болест	Тешка пневмонија	<p>Адолесценти и возрасни со клинички знаци за пневмонија (температура, кашлица, диспнеа, забрзано дишење) плус едно од следните: стапка на респирации >30 респирации/мин; тежок респираторен дистрес; или $SpO_2 < 90\%$ на собен воздух.</p> <p>Деца со клинички знаци за пневмонија (кашлица или отежнато дишење) + најмалку едно од следните:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Централна цијаноза или $SpO_2 < 90\%$; респираторен дистрес (пр, забрзано дишење, роптање, многу силно вовлекување на градниот кош); општи знаци за опасност: неможност за цицање или пиене, летаргија или нарушњена состојба на свест, или конвулзии. • Забрзано дишење (во респирации/мин): <2 месеци: ≥ 60; 2-11 месеци: ≥ 50; 1-5 години: ≥ 40. <p>Дијагнозата се поставува врз база на клинички параметри; имиџинг техниките за визуелизација на градните органи (рендгенграфија, СТ скен, ултразвук) помагаат во дијагностиката и идентификација или исклучување на белодробни компликации.</p>
Критична болест	Акутен респираторен дистрес синдром (АРДС)	<p>Почеток: во рамките на 1 недела од познат клинички инзулт (пр, пневмонија) или нови или влошувачки респираторни симптоми.</p> <p>Имиџинг техники за визуелизација на градните органи: (рендгенграфија, СТ скен, или ултразвук на бели дробови): билатерални опацицитети кои не можат во целост да се објаснат со прекомерен внес (волумен) на течности, лобарен или белодробен колапс, или нодули/язли.</p> <p>Потекло на белодробните инфилтрати: респираторна слабост која не може во целост да се објасни со срцевата слабост или</p>

		<p>прекумерен внес на течности. Потребна е објективна проценка (пр, ехокардиографија) за исклучување на хидростатска причина за инфилтратите/едемот доколку не се присутни фактори на ризик.</p> <p>Нарушена оксигенација кај возрасни: дефинирана со соодносот на PaO_2/FiO_2 во mmHg и PEEP ≥ 5 cmH₂O</p> <ul style="list-style-type: none"> - Лесен АРДС: $200 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2^a \leq 300 \text{ mmHg}$ (со PEEP или CPAP ≥ 5 cmH₂O).^b - Умерен/средно тежок АРДС: $100 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ (со PEEP ≥ 5 cmH₂O).^b - Тежок АРДС: $PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (со PEEP ≥ 5 cmH₂O).^b <p>Нарушена оксигенација кај деца: со калкулирани кислороден индекс (OI – Oxygenation Index) и OSI (Oxygenation Index using SpO₂)^c. Доколку е достапно, треба да се користи OI. Ако PaO_2 не е достапен, треба да се одбие FiO_2 за одржување на $SpO_2 \leq 97\%$ за калкулирање на OSI или на SpO_2/FiO_2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilevel/во два нивоа (NIV/неинвазивна вентилација или CPAP) ≥ 5 cmH₂O преку маска за цело лице: $PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ или $SpO_2/FiO_2 \leq 264$. • Лесен АРДС (инвазивно вентилирани): $4 \leq OI < 8$ или $5 \leq OSI < 7.5$. • Умерен/средно тежок АРДС (инвазивно вентилирани): $8 \leq OI < 16$ или $7.5 \leq OSI < 12.3$. • Тежок АРДС (инвазивно вентилирани): $OI \geq 16$ или $OSI \geq 12.3$.
Критична болест	Сепса	<p>Возрасни: Акутна живот-загрозувачка орган дисфункција предизвикана од дисрегулиран одговор на домаќинот на суспектна или потврдена инфекција. Знаци за орган дисфункција се: нарушен ментален статус (делириум), отежнато или забрзано дишење, ниска кислородна сатурација, редуциран уринарен аутпут, забрзана срцева акција, слаб пулс, ладни екстремитети или низок крвен притисок, прошараност на кожата, лабораториски докази за коагулопатија, тромбоцитопенија, ацидоза, високи вредности на лактати, или хипербили-рубинемија. Сепсата се дефинира со зголемен SOFA скор ≥ 2 поени, а може да се движи во ранг од 0 до 24 и вклучува калкулирање на поени поврзани со шест органски системи: респираторен (хипоксемија дефинирана со низок PaO_2/FiO_2); коагулација (ниски тромбоцити); хепар (висок билирубин); кардиоваскуларен (хипотензија); централен нервен систем (ниско ниво на свеста дефинирано со Глазгов Кома Скала), и ренален (низок уринарен аутпут или висок креатинин).</p> <p>Деца: Суспектна или потврдена инфекција и ≥ 2 исполнети критериуми за системски инфламаторен одговор базиран на возраста, од кои еден мора да биде нарушена температура или број на леукоцити (SIRS/systemic inflammatory response syndrome критериуми се: нарушена температура $>38.5^\circ\text{C}$ или $<36^\circ\text{C}$, тахикардија за возраста или брадикардија за возраста кај помалите од 1 година, тахипнеа за возраста или потреба за механичка вентилација, нарушен број на леукоцити за возраста или $>10\%$ моно).</p>
Критична болест	Септичен шок	<p>Возрасни: перзистирачка хипотензија и покрај волумен ресусцитацијата, со потреба за вазопресори за одржување на средниот артериски притисок MAP (mean arterial pressure) ≥ 65 mmHg и серумски концентрации на лактати >2 mmol/L.</p> <p>Деца: секоја хипотензија (SBP/systolic blood pressure) $<5^{\text{th}}$ centile или >2 SD под нормалната за возраста) или два или три од следните:</p>

		нарушен ментален статус, брадикардија или тахикардија (под 90 или над 160 удари во минута за новороденчиња и под 70 или над 150 за деца), пролонгирано капиларно исполнување (capillary refill >2 сек) или слаб (мек) пулс, забрзано дишење, прошараност или ладна кожа или петехиален или пурпурен раш/исип, високи лактати, редуциран уринарен аутпут, хипертермија или хипотермија.
	Акутна тромбоза	Акутен венски тромбемболизам (пр, пулмонална емболија), акутен коронарен синдром, акутен мозочен удар/цереброваскуларен
	MIS-C	Прелиминарна дефиниција на случај: деца и адолесценти на возраст од 0-19 години со температура ≥ 3 дена И две од следните: исип/раш или билатерален непурулентен коњунктивитис или знаци за мукокутана инфламација (орална, шепа или стапала), хипотензија или шок, карактеристики за миокардна дисфункција, перикардитис, валвулитис, или коронарни нарушувања (вклучително ЕХО наод или зголемен тропонин/NT-proBNP), доказ за коагулопатија (со помош на РТ, РТТ, зголемени д-димери), акутни гастроинтестинални проблеми (дијареа, повраќање или абдоминална болка), И зголемени маркери за инфламација како што се седиментација, С-реактивен протеин или прокалцитонин, И без друга јасна микробиолошка причина за инфламацијата, вклучително бактериска сепса, стафилококен или стрептококен шок синдром, И доказ за COVID-19 (RT-PCR, антиген тест или позитивна серологија), или веројатен контакт со пациент со COVID-19. Види кратко научно излагање: <i>15 May 2020 WHO: Multisystemic inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19.</i>
<p>^aДоколку надморската висина е поголема од 1000 m., треба да се калкулира со фактор за корекција на следниот начин: $PaO_2/FiO_2 \times \text{барометриски притисок}/760$.</p> <p>^bКога не е достапен PaO_2, $SpO_2/FiO_2 \leq 315$ сугерира АРДС (вклучително кај невентилираните пациенти)</p> <p>^cИндексот на оксигенацијата/Оксигенационен Индекс (OI) е инвазивна мерка за тежината на хипоксемичната респираторна слабост и може да се користи за предвидување на исходот кај педијатриските пациенти. Се калкулира на следен начин: процент од фракцијата на инхалираниот кислород помножена со средниот притисок во дишните патишта (во mmHg), поделено со парцијалниот притисок на артерискиот кислород (во mmHg). Индексот на кислородната сатурација (OSI/Oxygen Saturation Index) е не-инвазивна мерка за којашто е покажано дека претставува сигурен/веродостоен сурогат маркер на OI за/кај децата и возрасните со респираторна слабост/инсуфициенција. OSI го менува PaO_2 со кислородната сатурација измерена со пулс оксиметрија (SpO_2) во OI равенката.</p>		

Неодложна имплементација на адекватни мерки за превенција и контрола на инфекции

Превенцијата и контролата на инфекции (IPC-Infection prevention and control) претставува критичен и интегрален дел на клиничкиот менаџмент на пациентите, безбедноста на здравствените работници и болнички-стекнатите инфекции. Покрај скринингот, тријажата и брзата контрола на изворот, Упатството на СЗО ја нагласува важноста на административните, инженерските и мерките за контрола на средината во просториите каде што се укажува здравствена заштита. Универзалното носење на маски во здравствените институции (носење маска цело време освен за јадење или пиење) е задолжително за сите лица (персонал, пациенти, посетители, провајдери на сервиси и други) во просторите со позната или суспектна одржлива или кластер SARS-CoV-2 трансмисија, како и рационална и соодветна (адекватна) примена на лична заштитна опрема од страна на целиот персонал.

Како да се имплементираат IPC-мерките за/кај суспектните или потврдени пациенти

Се препорачува:

Скрининг и тријажа за рано откривање/препознавање на суспектни COVID-19 пациенти и брза имплементација на мерките за контрола на изворот (source control measures). Се препорачува скрининг на сите лица на местото на првиот контакт во здравствената установа што ќе овозможи рано откривање, проследено со непосредна/итна изолација/сепарирање.

Забелешки:

3 пациентите со суспектна или потврдена COVID-19 да носат медицинска маска и да се упатат во издвоен, добро вентилиран, во идеални услови соба за изолација, простор/просторија, зависно од можностите. Меѓу пациентите треба да се одржува растојание од најмалку 1 метар. **На сите пациенти треба да им се дадат инструкции да ги покријат носот и устата кога кашлаат или киваат со шамивче или во флексиран лакот, безбедно да ги отстранат употребените шамивчиња веднаш по нивната употреба во затворена канта за отпадоци и да се изврши хигиена на рацете по секој контакт со респираторни секрет.** Во просторот каде постои одржлива COVID-19 трансмисија, посетите треба да се ограничат само на неопходните како на пример од страна на родителите за педијатриските пациенти и лицата кои се грижат за пациентите, при што од нив треба да се побара да носат маска.

Задолжителна примена на стандардни превентивни мерки за сите пациенти.

Забелешки:

Се препорачува задолжителна примена на стандардните превентивни мерки по проценка на ризикот за сите пациенти, за цело време, при обезбедувањето/спроведувањето на сите дијагностички и сервисни за згрижување. Стандардните превентивни мерки вклучуваат но не се ограничени само на, хигиена на рацете и респираторна хигиена и соодветна примена/употреба на лична заштитна опрема; универзално носење на маска е задолжително за сите лица во областите/простор со позната или суспектна одржлива или кластер SARS-CoV-2 трансмисија. Стандардните превентивни мерки исто така вклучуваат и соодветно сместување на пациентите, чистење на средината, превенција на убои со игла или повреди со остри предмети и безбеден менаџмент на отпадот.

Се препорачува внимателно практикување на хигиена на рацете со користење на алкохолен раствор со триење на рацете кога рацете не се видливо валкани или со сапун и вода и пешкири за еднократна употреба, пред ставање на лична заштитна опрема (ЛЗО/PPE) и по нејзино вадење/отстранување, и кога тоа е индицирано додека се укажува грижа, според Петте Моменти за хигиена на рацете на СЗО (WHO Five Moments for hand hygiene).

Според можностите, треба да се користи опрема која е било за еднократна употреба или наменета/посветена само за одредено лице (пр, стетоскопи, манжетни за апарат за мерење на крвен притисок, пулс оксиметри и термометри). Ако опремата треба да се користи за повеќе пациенти (да се сподели меѓу пациентите), таа треба да се исчисти и дезинфикува пред примената кај секој пациент. Треба да се осигура здравствените работници да ги одбегнуваат контаминирани површини во средината/околината кои не се директно поврзани со грижата на/за пациентите (пр, кваки на врати и прекинувачи за светло) и да се воздржуваат од допирање на очите, носот и устата со потенцијално контаминирани раце со или без ракавици. Сите површини треба рутински да се чистат и

дезинфицираат, особено површините кои често се допираат, површините кои ги допираат пациентите и секогаш кога тие се видливо валкани или доколку се контаминирани со крв и телесни течности.

Треба да се постапува според најдобрите практики за безбеден менаџмент на медицински отпад, вклучително отпадот од хируршка и обстетрициска грижа.

Задолжителна примена на контактни и капкови превентивни мерки за пациентите со суспектна или потврдена COVID-19.

Забелешки:

За пациентите со суспектна и потврдена COVID-19, треба да се применат контактни и капкови или превентивни мерки за воздушен пренос во зависност од тоа кои активности ќе се реализираат/спроведуваат. Каде што тоа е можно, треба да се назначи тим од здравствени работници кои ќе се грижат за пациентите со суспектна или потврдена COVID-19, при што треба да се редуцираат нивните контакти со пациентите со COVID-19.

Сите пациенти треба да се сместат во добро вентилирани еднокреветни соби доколку има таква можност. Во отсуство на слободни еднокреветни соби или во случај кога се очекува стапката на зафатеност на креветите да изнесува 100% или повеќе, суспектните, веројатните или потврдените COVID-19 пациенти треба да се групираат заедно (кохортирање) во адекватно вентилирани простори со растојание помеѓу креветите од најмалку 1 метар.

Движењата на пациентите во институцијата треба да се лимитираат при што треба да се осигура дека пациентите носат медицинска маска кога се надвор од просторот на нивното згрижување (пр, кога се транспортираат).

Здравствените работници треба да носат ракавици, чист мантил со долги ракави, медицинска маска и заштита за очите (наочари или заштита за лице/визир). При напуштањето на просторот каде што се згрижени пациентите треба да се отстрани личната заштитна опрема, со задолжително следење на инструкциите за безбедно отстранување/вадење на личната заштитна опрема.

Задолжителна примена на превентивните мерки за воздушно пренесување при изведувањето на процедури со кои се генерираат аеросоли.

Забелешки:

Процедурата треба да се изведе во адекватно вентилирани соби.

При изведувањето на аеросол-генерирачките процедури (трахеална интубација, неинвазивна вентилација/CPAP и BiPAP, трахеотомија, кардиопулмонална ресусцитација, мануелна вентилација пред интубација, бронхоскопија и индукција на спутум со примена на небулизиран хипертоничен солен раствор) или во услови каде што се изведуваат аеросол-генерирачки процедури, треба да се користат превентивните мерки за воздушно пренесување во комбинација со контактни превентивни мерки.

Треба да се користи соодветна лична заштитна опрема, вклучително респиратори со тестирање на нивното пасување (N95 или еквивалентни, или со повисоко ниво на заштита), ракавици, мантили со долги ракави, заштита за очи (наочари или заштита за лице/визир). Во просторите со одржлива трансмисија, во Единиците за интензивно лекување/ICU каде што се често се изведуваат аеросол-генерирачки процедури, здравствените работници можат да изберат во текот на целата нивна смена да носат партрикулат респиратор. Засега нема доволно докази високо-проточната назална

оксигенација (ВПНО-HFNO/high-flow nasal oxygen) и терапијата преку небулизер да се класифицираат како аеро-сол-генерирачки процедури кои се асоцирани со трансмисија на COVID-19; оттука сепак треба да се користи комбинација на превентивните мерки за воздушно пренесување со контактните превентивни мерки.

Треба да се нотира дека во ситуациите каде може да коегзистира туберкулоза, покрај наведените можат да бидат неопходни и други специфични мерки.

Лабораториска дијагноза

За повеќе детали поврзани со земањето на примероци, процесирање, лабораториски тестирања и дијагностички алгоритам, види во објавеното Упатство на СЗО: **WHO guidance Diagnostic testing for SARS-CoV-2**.

Се препорачува:

За сите суспектни COVID-19 случаи, како минимум треба да се земат респираторни примероци за NAAT (nucleic acid amplification testing) тестирање, на пример реверзна транскриптаза полимеразна верижна реакција (RT-PCR). За потврдување на дијагнозата можат да бидат потребни повторувани тестирања на горните и/или долните делови на респираторниот тракт. Дополнителни примероци кои би можеле да помогнат во дијагнозата на COVID-19 се примероците од фецес (доколку лабораторијата е соодветно валидирана). **Кај починатите треба да се земат примероци постмортем.** Покрај тоа, кога постои клиничка индикација, треба да се тестира и на други респираторни вируси и бактерии според локалните Водичи/Упатства.

Се препорачува против:

Тестирањето на SARS-CoV-2 антитела **не се препорачува** за дијагноза/стика на тековната инфекција со COVID-19.

Забелешки:

1. За земање на примероците треба да се користи соодветна лична заштитна опрема (капкови и контактни превентивни мерки за примероците од горните делови на респираторниот тракт; превентивни мерки за воздушно пренесување за долно-респираторните примероци).
2. Во текот на првата недела по појава на симптомите, генерално се регистрираат високи вирусни оптоварувања (high viral loads) во примероците од горните делови на респираторниот тракт. За земање на горно-респираторните примероци се препорачуваат назо- и оро-фарингеални примероци. При земањето на горнореспираторни примероци се препорачува користење на вирусни брисеви (стерилен Dacron или rayon, а не памучни/памук), при што за земање на назофарингеален брис треба да се користат брис со долго флексибилно стапче кое е специјално дизајнирано за земање на назофарингеални примероци. Инструкциите за правилно/соодветно земање на примероците од горнореспираторниот тракт се достапни на/во: **Clinical care for severe acute respiratory infection toolkit: COVID-19 adaptation**. Доколку не е поинаку специфицирано од лабораторијата во која се упатува материјалот, примерокот треба да се транспортира во вирусен транспортен медиум.
3. По првата недела од болеста, поголема е веројатноста дека примероците од долните делови на респираторниот тракт (во однос на/наспроти горнореспираторните) ќе бидат позитивни. Според тоа, доколку горнореспираторните примероци се негативни а останува клиничката суспекција, треба исто така да се земат и примероци од долните респираторни патишта кога тоа е можно/достапно (експекториран спутум, или ендотрахеален аспират/бронхоалвеоларна лаважа кај вентилираните пациенти).

Клиничарите можат да изберат да земат само долнореспираторни примероци кога тоа е изводливо (пр, кај пациентите на механичка вентилација). Индукција на спутум треба да се одбегнува поради поголемиот ризик за трансмисија на аеросоли. Кај пациентите со суспектна COVID-19, особено со пневмонија или тешка форма на болест, еден негативен горнореспираторен примерок не ја исклучува дијагнозата, па во таков случај се препорачуваат дополнителни горнореспираторни и долнореспираторни примероци. Кај хоспитализираните пациенти со потврдена COVID-19, треба да се земат повторувани горно- и долно-респираторни примероци, доколку тоа е индицирано клинички, но тие не се веќе индицирани за отпуштање/исклучување од COVID-19 превентивните мерки.

4. За потврдување на дијагнозата на COVID-19 се препорачуваат NAAT тестирања. Меѓутоа, во случаите каде NAAT не е достапен или каде пролонгираното turnaround време не дозволува/спречува клиничка употребливост/примена, во дијагностичкиот алгоритам под одредени околности може да се вклучи антигенско тестирање. За деталите на адекватната примена на антигенските тестирања види го привременото Упатство: *Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays*. Доколку се користи антигенско тестирање треба да се осигура дека земањето на примероците и тестирањето се изведуваат во согласност со инструкциите за употреба на антигенски тестови, дека персоналот е соодветно трениран и дека квалитетот на тестирањето е вклучено во системот за квалитет на дијагностиката и редовно се проценува.

5. Доколку се добијат повторувани негативни NAAT/RT-PCR резултати кај пациент кај кој постои силна суспекција за COVID-19, можат да се земат примероци на **парен серум**; еден примерок земен во акутната фаза и еден во конвалесцентна фаза 2-4 недели подоцна. Ова е корисно само ако се достапни валидирани (семи) квантитативни серолошки есеи и трениран персонал за интерпретација во лабораторијата во која се испитува. Со ваквите парни серуми може ретроспективно да се евалуира дали постои сероконверзија или пораст на титарот на антитела, што дополнително би ја поткрепило суспекцијата дека тие лица и покрај негативните NAAT сепак навистина имале неодамнешна COVID-19.

Се препорачува:

Во зависност од локалната епидемиологија и клиничките симптоми, треба да се тестираат и други потенцијални етиолошки агенси (пр, инфлуенца, маларија, денга, тифус) доколку одат во нивни прилог.

Забелешки:

1. Пациентите би требале да се тестираат и за други респираторни патогени, според препораките на локалните упатства/гајдлајнси за клинички менаџмент. Примери, но без исклучување на други со оглед дека тоа зависи од епидемиолошките и клиничките параметри, се вирусните респираторни патогени инфлуенца А и Б (вклучително зоонотска инфлуенца А), респираторен синцицијален вирус, пара-инфлуенца вируси, риновируси, аденовируси, ентеровируси (пр, EVD68), хуман метапнеумовирус и ендемични хумани коронавируси (пр, HKU1, OC43, NL63 и 229E). Примери за бактериски патогени се *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, атипични респираторни патогени (пр, *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia psittaci* или *pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*). Примероците од горно- и долно-респираторниот тракт се генерално погодни за вирусните респираторни патогени. За бактериска култура погодни се спутум и примероците од долно-респираторниот тракт.

2. Кај пациентите со COVID-19 се регистрираат и двојни инфекции/коинфекции со други респираторни причинители (вирусни, бактериски и габични). Резултат на тоа е дека позитивен тест за нон-COVID-19 патоген не исклучува COVID-19, или обратно. Некои микроорганизми кои се најдени во респираторна култура можат да бидат било патогени или дел од нормалната флора во устата или респираторниот тракт, па од тие причини е

потребно за секој индивидуален пациент да се изврши евалуација (проценка) дали најдениот микроорганизам претставува коинфекција или е дел од нормалната флора.

3. Доколку е познато или постои суспекција за циркулирање на инфлуенца вирус, пациентите со тешка или комплицирана форма на болест како и лицата со фактори на ризик за тешка форма на инфлуенца (треба да се нотира дека тука се вклучени помали деца и трудници до 2 недели постпартално) треба да се тестираат на вирусите на инфлуенца со брзи молекуларни тестови кога резултатите можат да станат достапни преферентно во рамките на 24 часа. Што е поголем временскиот период помеѓу земањето на примероците и добивањето на резултатите, помала е веројатноста дека тестот ќе биде од корист за клиничкиот менаџмент. Емпирискиот третман, кога е индициран, не би требало да се одложува додека се чекаат резултатите (види го поглавјето: ***Treatment of other acute and chronic infections in patients with COVID-19***).

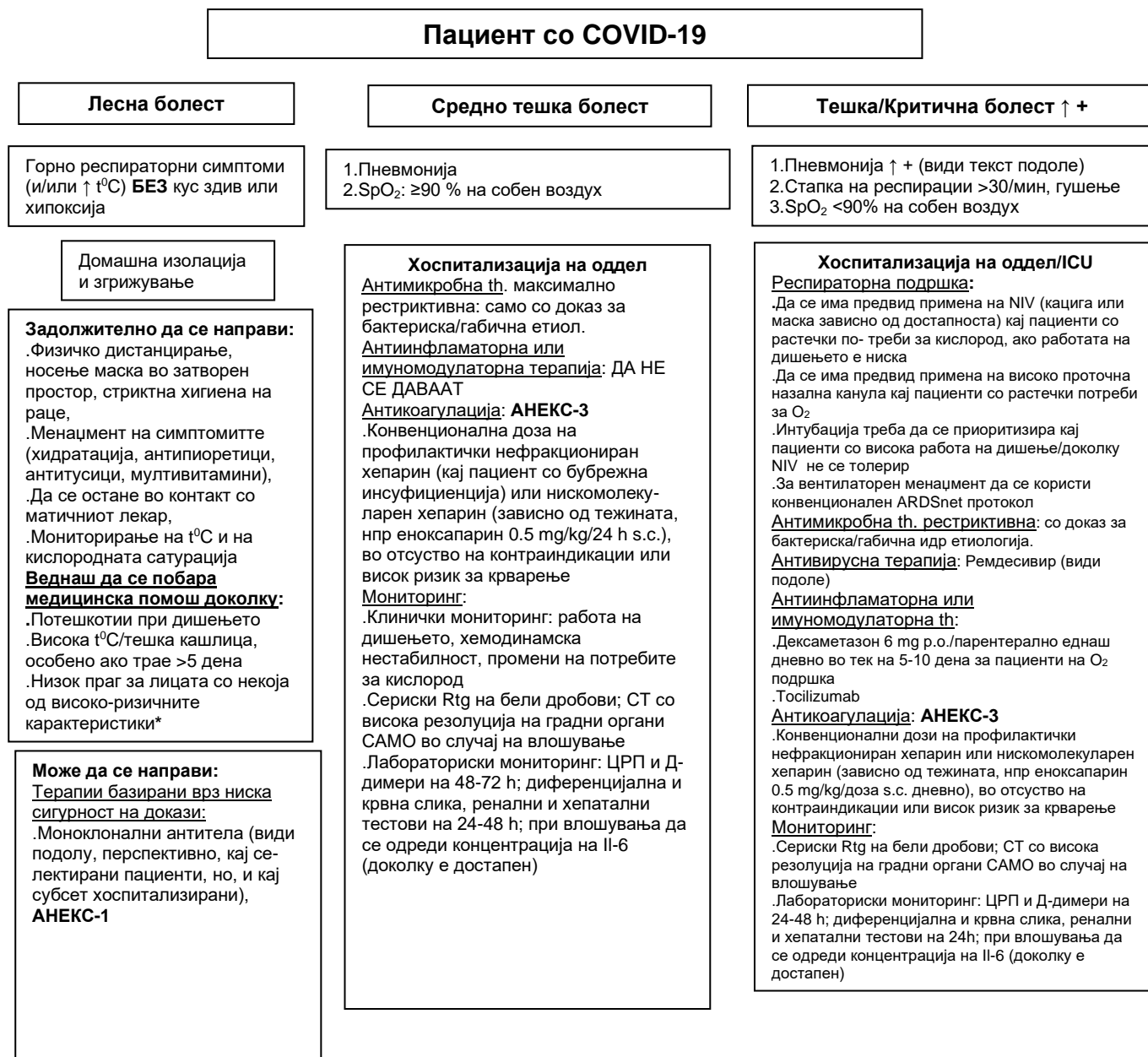
Се препорачува:

Кај пациентите со тешка или критична форма на COVID-19 треба да се земат исто така и хемокултури, во идеални услови пред отпочнувањето со антимицробната терапија.

Забелешка:

Доколку хемокултури не можат да се земат навремено пред администрирање на антимицробната терапија, на лабораторискиот упат треба да се наведат детали за администрираните антибиотици.

Фигура 1. Алгоритам за препорачани постапувања при COVID-19



***Висок ризик за тешка болест или фатален исход:**

- Возраст >60 г
- Кардиоваскуларна болест, хипертензија и коронарна артериска болест
- Дијабетес мелитус и др. Имунокомпромитирани состојби
- Хронична белодробна / бубрежна / црnodробна болест
- Цереброваскуларна болест
- Обезност

По клиничко подобрување, испис според важечките критериуми за испис

EUA/Off label примена (врз база на лимитирани достапни докази и само во строго специфични околности):

Remdesivir (EUA) треба да се земе предвид САМО кај пациенти со:

- Умерена до тешка болест (со потреба за кислороден суплемент), И
- Без ренална или хепатална дисфункција (eGFR <30 ml/min/m²; AST/ALT >5 пати над горниот лимит на референтните (не е апсолутна контраиндикација), И
- Во рамките на 10 дена од почетокот на симптомите (препорачана доза: 200 mg i.v. првиот ден и 100 mg i.v. останатите денови во текот на 4 дена).
- Да не се користи кај пациенти кои не се на кислородна поддршка или во домашни услови.

Tocilizumab (Off-label) може да се земе предвид само при исполнети сите наведени критериуми подолу:

- Присутна тешка болест (преферентно во рамките на 24-48 h од почетокот на тешка болест/прием во ICU),
- Сигнификантно зголемени инфламаторни маркери (CRP &/или II-6),
- Без подобрување наспроти примена на стероиди,
- Без активна бактериска/габична/туберкулоза инфекција.

Се препорачува како **еднократна доза**: види Табела 2 и Табела 7 под h.

Табела 6. Тераписки менаџмент на возрасни пациенти со COVID-19 кои не се хоспитализирани¹

ПАЦИЕНТИ	ПРЕПОРАКИ
Без потреба за хоспитализација или кислороден суплемент	Anti-SARS-CoV-2 моноклонални антитела се препорачуваат за амбулански случаи со лесна или средно тешка/умерена COVID-19 кои се со висок ризик за прогресија на болеста, дефинирано со EUA критериуми ² : -Casirivimab плус imdevimab – АНЕКС-1 Во овој момент се препорачува против примена на bamlanivimab плус etesevimab кај овие пациенти поради зголемениот процент потенцијално резистентни варијанти (AIII). Се препорачува против примена на дексаметазон или други системски глукортикони во отсуство на друга индикација (AIII)³.
Испишани од болница во стабилна состојба и немаат потреба од кислороден суплемент	Се препорачува против продолжување на примената на ремдесивир (AIIa), дексаметазон (AIIa) по испис од болница
Испишани од болница но имаат потреба од кислороден суплемент <i>За пациенти кои се стабилни во доволна мера да се испишат од болница но кои сеуште имаат потреба од кислороден суплемент⁴</i>	Нема доволно докази за носење на препорака за или против продолжување на примената на ремдесивир и/или дексаметазон.
Испишани од Ургентна единица (амбуланта, дневна болница итн) и покрај нова или зголемена потреба од кислороден суплемент <i>При лимитирани хоспитални ресурси, прием во болница не е можен, а обезбедено е внимателно следење⁴</i>	Се препорачува примена на дексаметазон 6 mg p.o. еднаш дневно се додека трае потребата за кислороден суплемент (дексаметазон не треба да се дава подолго од 10 дена) и внимателно да се мониторира појава на можни несаканите ефекти (BIII). Нема доволно докази за носење препорака било за или против примена на ремдесивир.

¹Препораките за лекување се прилагодуваат во зависност од индивидуалната состојба на секој пациент, одлуката на лекарот и достапноста на терапијата во моментот.

²Во лабораториски студии, некои SARS-CoV-2 варијанти носат одредени мутации кои се асоцирани со намалена осетливост кон одредени агенси. Некои режими можат да се преферираат во одредени услови базирано врз степенот на намалена осетливост и преваленцата на тие варијанти во даден регион.

³Во моментов недостасуваат податоци за безбедност и ефикасност за примена на овие агенси кај амбулантски случаи со COVID-19; примена на системски глукортикони во тие услови може да предизвика штета.

⁴Кај овие лица треба да се врши мониторинг со оксиметрија и внимателно следење преку телемедицина, посети од сервис за згрижување (домашна посета) или контроли.

⁵Во случај кога недостасуваат ресурси (нпр, болнички кревети, персонал), може да биде неопходно испишување на возрасните од болница и обезбедување на напреден степен на домашно згрижување, вклучително кислороден суплемент, пулс оксиметрија и внимателно следење преку домашни посети, телемедицина или контроли.

EUA-Emergency Use Authorization

Табела 7. Тераписки менаџмент на возрасни пациенти со COVID-19 кои се хоспитализирани¹

ТЕЖИНА НА БОЛЕСТ	ПРЕПОРАКИ
Хоспитализирани но без потреба од кислороден суплемент	Се препорачува против примена на дексаметазон (AIIa) или, алтернативно, други кортикостероиди (AIII) ^a . Нема доволно докази за носење на препорака за или против рутинска примена на ремдесивир. За пациентите кои се со висок ризик за прогресија на болеста, примената на ремдесивир може да биде соодветна.
Хоспитализирани и со потреба од кислороден суплемент	<u>Примена на една од следните опции:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Ремдесивир^{b,c} (нпр, за пациенти кои имаат потреба од минимален кислороден суплемент (BIIa)) • Дексаметазон^d плус ремдесивир^{b,c} (нпр, за пациенти кои имаат потреба од зголемени количини на кислороден суплемент (BIII)) • Дексаметазон^d (кога комбинирана терапија со ремдесивир не може да се примени или не е достапна (BI)).
Хоспитализирани со потреба од кислород преку високопроточни уреди или неинвазивна вентилација	<u>Примена на една од следните опции:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Дексаметазон^d (AI) • Дексаметазон^d плус ремдесивир^{b,c} (BIII) <p>За ново хоспитализирани^e пациенти со брзо растечки потреби за кислород и системска инфламација:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Да се додаде tocilizumab^{f,h} (BIIa) на една од двете опции
Хоспитализирани со потреба од механичка вентилација или ЕСМО	<u>За најголемиот број пациенти:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Дексаметазон^{d,i} (AI) <p><u>За пациентите во тек на 24 h по прием во ICU:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Дексаметазон^{d,i} плус tocilizumab^{f,h} (BIIa)

¹Препораките за лекување се прилагодуваат во зависност од индивидуалната состојба на секој пациент, одлуката на лекарот и достапноста на терапијата во моментот.

^aПациентите кои примаат дексаметазон или друг кортикостероид поради друга индикација треба да ја продолжат терапијата за нивната основна болест според препораките на нивниот ординирачки лекар.

^bДозата на ремдесивир изнесува 200 mg i.v. еднократно, а потоа 100 mg i.v. еднаш дневно во тек на 4 дена или до исписот од болница. Времетраењето на третманот може да се продолжи до 10 дена во случај кога нема значајно клиничко подобрување до петтиот ден.

^cЗа пациентите кои примаат ремдесивир но се зголемува потребата за кислород преку високо-проточен уред, неинвазивна вентилација, инвазивна механичка вентилација или ЕСМО, ремдесивир треба да продолжи до комплетирање на курсот на лекување со него.

^dДозата на дексаметазон изнесува 6 mg I.V. или p.o. дневно во тек на 10 дена или до испис од болница. Доколку дексаметазон не е достапен, можат да се користат други кортикостероиди во еквивалентни дози (нпр, преднизон, метилпреднизолон, хидрокортизон).

^eНа пример, во рамките на три дена од хоспитализацијата.

^fСо оглед дека не постојат студии кои директно компарираат примена на baricitinib и tocilizumab во лекувањето на COVID-19, нема доволно докази за носење препорака дека еден од нив е подобар од другиот. Одлуките за лекување треба да базираат врз локалните водичи, располагањето со лековите и коморбидностите на пациентот.

^hДозата на tocilizumab изнесува 8 mg/kg на актуелната телесна тежина (до максимум 800 mg) администрирана како еднократна i.v. доза.

ⁱКомбинацијата на дексаметазон плус ремдесивир може да се има предвид за пациенти кои се интубирани пред кратко време (CIII). Кај тие пациенти се препорачува против примена на монотерапија со ремдесивир.

МЕНАЏМЕНТ НА ЛЕСНА COVID-19: СИМПТОМАТСКА ТЕРАПИЈА

Се препорачува пациентите со суспектна или потврдена лесна форма на COVID-19 **да се изолираат** со цел за задршка (спречување на ширење) на вирусната трансмисија според воспоставената патека за згрижување на пациентите со COVID-19 во, за таа цел определените здравствени установи, вонболнички установи или во домашни услови (само-изолација).

Забелешки:

1. Одлуката за мониторирање на суспектните случаи со лесна форма на COVID-19 во здравствена установа, вонболничка установа или во домашни услови би требало да се носи на индивидуална основа во зависност од локалната COVID-19 патека за згрижување. Дополнително, ваквата одлука може да зависи од клиничката презентација, потребите за супортивен третман, потенцијалните фактори на ризик за тешка форма на болест, и домашните услови, вклучително присуството на вулнерабилни лица во домот.
2. Доколку се третираат во домашни услови во самоизолација, се препорачува придржување кон постапките кои се опфатени во Упатството на СЗО за згрижување во домашни услови на пациентите со COVID-19 со лесна клиничка симптоматологија и менаџмент на нивните контакти (WHO. Home care for patients with COVID-19 presenting with mild symptoms and management of their contacts. Geneva: World Health Organization; 2020).

Се препорачува на пациентите со лесна форма на COVID-19 да им се **ординира симптоматска терапија** како антипиретици за покачената телесна температура и болка, адекватна исхрана/нутриција и соодветна рехидратација.

Забелешка:

Засега нема докази кои индицираат појава на тешки несакани ефекти кај пациентите со COVID-19 како резултат на примената на нестероидни анти-инфламаторни лекови.

Пациентите со лесна форма на COVID-19 треба да се советуваат за можна појава на симптоми и знаци за **компликации** кои индицираат **ургентно згрижување**.

Забелешка:

Пациентите со присутни фактори на ризик за тешка форма на болест треба внимателно да се мониторираат поради можниот ризик за детериорација. Доколку развијат некои влошувачки симптоми (како лесни главоболки, отежнато дишење, болки во градите, дехидратација, итн.), тие треба да побараат ургентно згрижување преку воспоставената COVID-19 патека за згрижување. Лицата кои згрижуваат деца со лесна форма на COVID-19 треба да мониторираат појава на симптоми и знаци за клиничка детериорација кои наметнуваат потреба од ургентна реevaluација, како отежнато дишење/забрзано или плитко/површно дишење (за доенчињата: стенкање, неможност за цицање), сини усни или лице, болки или притисок во градите, новопојавена конфузност, неможност за будење/немање интеракција кога се будни, неможност за пиене на течности. За асистирање во мониторингот треба да се земат предвид алтернативни платформи за испорака како домашни посети, телефонски контакти, телемедицина или теренски тимови во заедницата.

Се препорачува антибиотска терапија или профилакса да не се користат кај пациентите со лесна форма на COVID-19.

Забелешка:

Широка примена на антибиотиците треба да се обесхрабрува, поради тоа што таа може да доведе до повисока стапка на бактериска резистенција, што би влијаело врз оптовареноста со болеста и смртни исходни во популацијата во текот на COVID-19 пандемијата и потоа.

МЕНАЏМЕНТ НА СРЕДНО ТЕШКА COVID-19: ТРЕТМАН НА ПНЕВМОНИЈА

Се препорачува пациентите со суспектна или потврдена средно тешка форма на COVID-19 (пневмонија) **да се изолираат** за задршка/спречување на вирусната трансмисија. Пациентите со средно тешка форма на болест можат да немаат потреба од ургентни интервенции или хоспитализација; меѓутоа, изолацијата е неопходна за сите суспектни или потврдени случаи.

- Местото за изолација зависи од воспоставената COVID-19 патека за згрижување, и може да се реализира во здравствена установа, вонболничка установа или во домашни услови.
- Одлуката за местото за изолација треба да се донесе на индивидуална основа и зависи од клиничката презентација, потребата за супортивна терапија, потенцијалните фактори на ризик за тешка форма на болест, и условите во домот, вклучително присуство на вулнерабилни лица во домот.
- За пациентите со висок ризик за детериорација, се преферира изолацијата во болнички услови.

Забелешка:

Во областите со други ендемски инфекции кои предизвикуваат покачена телесна температура (како маларија, денга, итн.), фебрилните пациенти треба да се тестираат и третираат за тие ендемски болести според рутинските протоколи, независно од присуството на респираторни симптоми и знаци. Коинфекции со COVID-19 се можни.

Условна препорака за

За симптоматските пациенти со COVID-19 со фактори на ризик за прогресија во тешка форма на болест кои не се хоспитализирани, се сугерира примена на мониторинг со пулс оксиметрија во домашни услови како дел од пакетот за згрижување на овие пациенти, покрај едукацијата на пациентот и на лицето кое се грижи за него и соодветното следење (условна препорака, многу низок доказ за сигурност).

Се препорачува на пациентите со суспектна или потврдена средно тешка/умерена форма на COVID-19, да не им се даваат/препишуваат антибиотици доколку нема клиничка суспекција за бактериска инфекција.

Забелешки:

1. Некои пациенти со COVID-19 добиваат секундарни бактериски инфекции. Во еден неодамнешен систематски преглед на хоспитализираните пациенти со COVID-19 застапеноста на бактериските/габичните коинфекции во моментот на хоспитализацијата изнесува само 8%.
2. Кај постарите лица, особено во Установите за долготрајно згрижување, и децата на возраст под 5 години, при можна пневмонија треба да се смета (односно, да се земе предвид можноста за примена) на емпириски антибиотски третман. Со оглед дека тие пациенти не се хоспитализирани, наместо широко-спектарните антибиотици (Watch/Reserve антибиотици), како сосема соодветен/адекватен треба да се смета на третманот со пристапни/Access антибиотици (како ко-амоксицилин).

Се препорачува внимателно мониторирање на пациентите со среднотешка/умерена COVID-19 за можна појава на симптоми и знаци на прогресија на болеста. Обезбедувањето на механизми за непосредно внимателно следење во случај на потреба при ескалација на медицинската грижа би требало да биде на располагање.

Забелешки:

1. За пациентите кои се третираат во домашни услови, треба да се обезбеди советување поврзано со (во однос на) симптомите и знаците на компликации (како отежнато дишење, болки во градите, итн.) како за пациентите така и за лицата кои се грижат за нив. Доколку развијат некои од овие симптоми, тие треба да побараат ургентно згрижување преку веќе воспоставената COVID-19 патека за згрижување. За асистенција во мониторингот треба да се смета на алтернативни платформи за испорачување како домашни посети, телефонски контакти, телемедицина или тимови за теренска работа во заедницата.
2. За хоспитализираните пациенти, редовно мониторирање на виталните знаци (вклучително пулс оксиметрија) и, по можност, користење на медицински скорови за рано предупредување (пр, NEWS2, PEWS) кои помагаат во раното препознавање и ескалацијата на третманот кај детериоринатите пациенти.

МЕНАЏМЕНТ НА ТЕШКА ФОРМА НА COVID-19: ТРЕТМАН НА ТЕШКА ПНЕВМОНИЈА

Сите подрачја каде би можеле да се третираат тешките пациенти би требало да се опремени со пулс оксиметри и функционални кислородни системи за испорачување/достава на кислород за еднократна употреба (назална канула, Вентури маска и маска со резервоар).

Забелешка:

Тоа подразбира подрачја во било кој дел од здравствените установи, вклучително единиците за ургентен третман/пристап, единиците за згрижување на критично болните пациенти, амбуланти и сите други во кои би можеле да се примат пациенти со тешка форма на COVID-19. За детали се препорачува документот: **WHO Oxygen sources and distribution for COVID-19 treatment centers.**

Се препорачува

ургентна администрација на суплемент кислородна терапија на сите пациенти со предупредувачки знаци во текот на ресусцитацијата да се таргетира $SpO_2 \geq 94\%$ и за сите пациенти без предупредувачки знаци и хипоксемија (на пример стабилни хипоксемични пациенти) да се таргетира $SpO_2 > 90\%$ или $\geq 92-95\%$ кај трудниците.

Забелешки за возрасните:

1. Кај возрасните пациенти со предупредувачки знаци (обструкција или отсутно/без дишење, тежок респираторен дистрес, централна цијаноза, шок, кома и/или конвулзии) треба да се изврши/реализира ургентен менаџмент на дишните патишта и со кислородната терапија во текот на ресусцитацијата да се таргетира $SpO_2 \geq 94\%$.
2. По стабилизација на пациентите, треба да се таргетира $> 90\%$ SpO_2 кај возрасните кои не се бремени и $\geq 92-95\%$ кај трудниците.
3. Испорачувањето на стапката на кислородниот проток треба да се врши со соодветни уреди за испорака (пр, користење на назална канула за стапките до 5 Л/мин; Вентури маска за стапки на проток од 6-10 Л/мин; и, маска за лице со резервоар за стапки на проток од 10-15 Л/мин). За повеќе детали околу кислородната титрација, се препорачува документот: **WHO Clinical care for severe acute respiratory infection toolkit: COVID-19 adaptation.**
4. Кај возрасните, техниките како позиционирањето, пр седење со висока потпора, може да помогне во оптимизацијата на оксигенацијата, олеснувањето на дишењето и намалувањето (редукција) на трошоците.
5. Кај возрасните пациенти кај кои постојат докази за зголемена продукција на секрет, задршка на секрет, и/или заслабена кашлица, менаџментот со клиренс/чистење на дишните патишта може да помогне/асистира во клиренсот/отстранувањето на секретот. Техниките вклучуваат гравитациски асистирани дренажа и техника за активен циклус на дишење. Уредите за механичка инсуфлација/ексуфлација и за дишење со инспираторен позитивен притисок би требало да се одбегнуваат кога за тоа постои можност. Имплементацијата на техниките би требало да биде скроена според/за индивидуалните пациенти и притоа да се следат насоките во упатствата/гајдлајнсите кои се достапни.

Забелешки за децата:

1. Кај децата со предупредувачки знаци (обструкција или отсутно/без дишење, тежок респираторен дистрес, централна цијаноза, шок, кома или конвулзии) треба да се спроведе ургентен менаџмент на дишните патишта и со кислородната терапија во текот на ресусцитацијата да се таргетира $SpO_2 \geq 94\%$.
2. По стабилизација на пациентот, таргетот треба да изнесува $> 90\% SpO_2$.
3. Кај малите деца се преферира користење на назална канула, поради тоа што подобро ја толерираат.

Се препорачува

внимателно мониторирање на пациентите за појава на знаци за клиничка детериорација, како брзо прогредирачка/прогресивна респираторна слабост/инсуфициенција и шок, како и ургентен одговор со интервенции за супортивно згрижување.

Забелешки:

1. Кај хоспитализираните пациенти со COVID-19 треба регуларно/редовно да се мониторираат виталните знаци (вклучително пулс оксиметрија) и, по можност, да се користат медицински скорови за рано предупредување (пр, news2, rews) кои помагаат за рано препознавање (откривање) и ескалација на третманот на детериорирачките пациенти.
2. Хематолошки и биохемиски лабораториски тестирања и електрокардиограм и визуелизација (имиџинг техники) на белите дробови треба да се направат во моментот на хоспитализацијата и по/според клиничка индикација за мониторинг на компликациите, како АРДС и акутно црнодробно нарушување, акутно бубрежно нарушување, акутно срцево нарушување, дисеминирана интраваскуларна коагулација и/или шок. Апликацијата на навремена, ефективна и безбедна супортивна терапија претставува темел на терапијата за пациентите кои развиле тешки манифестации на COVID-19.
3. Пациентите со COVID-19 треба да се мониторираат за клинички симптоми и знаци кои сугерираат венски или артериски тромбемболизам, како удар/апopleксија, длабока венска тромбоза, белодробен емболизам или акутен коронарен синдром, и да се проследат според болничките протоколи за дијагностика (како лабораториски тестови и/или имиџинг техники за визуелизација) и понатамошен менаџмент.
4. По ресусцитацијата и стабилизацијата на трудниците, треба да се мониторира и благосостојбата на фетусот. Обсервациите за фреквенцијата на феталната срцева акција треба да се индивидуализираат според гестационата старост, матерналниот клинички статус (пр, хипоксија) и феталните услови.

Условна препорака за

Се сугерира, хоспитализираните пациенти со тешка форма на COVID-19 кои имаат потреба од кислороден суплемент (вклучително високо проточен назален кислород) да се постават во пронирана позиција или на не-инвазивна вентилација (условно, ниско ниво на доказ).

Се препорачува внимателен менаџмент на течностите кај пациентите со COVID-19 без тивна хипоерфузија и без одговор на давањето на течности.

Забелешка:

Пациентите со COVID-19 треба внимателно да се третираат со интравенски течности; агресивна ресусцитација со течности може да ја влоши оксигенацијата, особено кога располагањето со механичка вентилација е лимитирано.

МЕНАЏМЕНТ НА КРИТИЧНА COVID-19: АКУТЕН РЕСПИРАТОРЕН ДИСТРЕС СИНДРОМ

Следените препораки се однесуваат на возрасните и педијатриските пациенти со лесна форма на ARDS кои се третирани со системи за не-инвазивна или високо-проточна назална оксигенација.

Условна препорака

Кај селектирани пациенти со COVID-19 и лесен APDC, може да се направи обид со високо-проточна назална оксигенација (ВПНО/HFNO-high-flow nasal oxygenation), неинвазивна вентилација (НИВ) – со континуиран позитивен притисок во дишните патишта (CPAP – continuous positive airway pressure), позитивен притисок во дишните патишта во два нивоа (BiPAP – bilevel positive airway pressure). Дефинициите за лесна, умерена/средно тешка и тешка форма на APDC се прикажани претходно.

Забелешки:

1. Пациентите со хипоксемична респираторна слабост и хемодинамска нестабилност, мултиорганска слабост или нарушен ментален статус не би требало да се поставуваат на високо-проточна назална оксигенација или неинвазивна вентилација во замена за другите опции како што е инвазивната вентилација.

2. Пациентите кај кои се прави обид со високо-проточна назална вентилација или неинвазивна вентилација треба внимателно да се мониторираат и да бидат згрижени од персонал којшто има искуство со ВПНО и НИВ, и којшто е способен/обучен за изведување на ендотрахеална интубација во случај на акутна детериорација на пациентот или неподобрување по краток обид (околу 1 час). Интубацијата не би требало да се одлага доколку настапи акутна детериорација кај пациентот или тој не се подобри по краток обид со ВПНО или НИВ.

3. Системите за високо-проточна назална оксигенација за возрасните можат да испорачаат гас со проток од најмногу 60 Л/мин и FiO₂ до 1.0. Педијатриските системи генерално имаат проток до максимум 25 Л/мин, па кај многу деца може да се јави потреба од системи за возрасни за да се испорача адекватно потребен/соодветен проток. Кога се планира примена на ВПНО или НИВ надвор од вообичаените средини за згрижување, важно е да се изврши евалуација на кислородниот капацитет за да се осигура дека потребните повисоки стапки на проток за овие уреди можат да се одржат (да бидат одржливи). За детали се препорачува документот: **WHO Oxygen sources and distribution for COVID-19 treatment centers**.

4. Поради несигурностите околу потенцијалот за аеросолизација, до комплетирањето на евалуацијата за нивниот безбедносен профил ВПНО, НИВ, вклучително и bubble CPAP би требало да се користат со задолжителна примена на превентивните мерки за пренесување по воздушен пат (airborne precautions). Доколку овие интервенции се изведуваат надвор од одделни еднокреветни соби/простории во Единиците за интензивно лекување и згрижување (ICU) со инсталирани соодветни вентилациони системи, пациентите кои имаат потреба од ваквите интервенции треба да се кохортираат во посебно наменски определени оддели со што би се олеснила имплементацијата на превентивните мерки за пренесување преку воздушен пат, и со што би се осигурало дека целокупниот персонал кој влегува во нив ќе носи соодветна лична заштитна опрема и ќе се обезбеди адекватна/соодветна вентилација на средината/просторот.

5. Споредено со стандардната кислородна терапија, ВПНО може да ја намали потребата за интубација. Кај пациентите со хиперкапнија (егзацербација на обструктивна белодробна болест, кардиоген белодробен едем), хемодинамска нестабилност, мулти-органска слабост или нарушен ментален статус генерално не би требало да се користи ВПНО, иако постојат податоци кои сугерираат дека ВПНО може да биде сосема безбедна кај пациентите со лесна-средна/умерена и не-влошувачка хиперкапнија. Упатства/гајдлајнси базирани на докази за ВПНО засега не постојат, а исто така и извештаите за ВПНО кај пациентите со кои се инфицирани со други коронавируси се лимитирани.

6. Упатствата/гајдлајнсите за НИВ не препорачуваат/даваат препораки за користење кај/при хипоксемична респираторна слабост (освен од кардиоген белодробен едем, постоперативна респираторна слабост и рана НИВ за имунокомпромитираните пациенти) или пандемски вирусни болести (според студиите со SARS и пандемска инфлуенца). Ризиците вклучуваат пролонгирање на времето до интубација, големи тидални волумени и повредувачки транспулмонални притисоци. Лимитирани податоци сугерираат висока стапка на неуспех со НИВ кај пациентите со други вирусни инфекции како MERS-CoV.

7. Во ситуации кога механичка вентилација не е достапна, назална bubble CPAP може да се користи како алтернатива кај новороденчињата и децата со тешка хипоксемија.

Се препорачува промптно/брзо препознавање на прогресивната акутна хипоксемична респираторна слабост кога пациентот со респираторен дистрес неуспешно одговара на стандардна кислородна терапија и адекватно подготвување за обезбедување на напредна кислородна/вентилаторна поддршка.

Кај пациентите со АРДС без ткивна хиперперфузија и одговор на течностите, **се препорачува** користење на стратегијата за конзервативен менаџмент на течности.

Забелешки за возрасните и децата:

Истото тоа се препорачува и во друго меѓународно/интернационално упатство/гајдлајн. Главен ефект претставува скратување на времетраењето на вентилацијата. За имплементација на оваа препорака постои достапен едоставен протокол.

Условна препорака

Кај пациентите со средно тешка/умерена или тешка форма на ARDS, **се сугерира** обид со повисок енд-експираторен притисок (PEEP-positive end-expiratory pressure) наместо понизок PEEP и потреба за проценка на бенефитите наспроти ризиците. При COVID-19 се сугерира индивидуализација на PEEP што подразбира мониторирање на пациентите по однос на ефектите (корисни или штетни) и таргетирање на драјвинг притисокот во текот на титрирањето.

Забелешки:

PEEP титрацијата наметнува потреба за проценка на добивката/бенефитите (редукција на ателектаумата и подобрување на алвеоларната регрутација) наспроти ризиците (енд-инспираторна прекумерна дистензија која доведува до повредување на белите дробови и повисока/поголема белодробна васкуларна резистенција). За водење на PEEP титрацијата базирано врз FiO₂ потребно за одржување на SpO₂ постојат достапни табели. Кај помалите деца максимални PEEP притисоци се 15 cmH₂O. Споредено со високиот тидален волумен или плато притисокот, високиот драјвинг притисок (плато притисок – PEEP) може попрецизно да предвиди зголемена смртност при ARDS; засега не постојат податоци од рандомизирани контролирани студии за вентилационите стратегии кои таргетираат драјвинг притисок.

Поврзаната интервенција на регрутирачки маневри (PM) се испорачува како епизодични периоди на висок CPAP (30-40 cmH₂O), прогресивно скалесто зголемување на PEEP со

константен драјвинг притисок, или висок драјвинг притисок; потребна е слична проценка на бенефитите наспроти ризиците. Повисоките PEEP и PM се препорачуваат условно во клиничко практично упатство/гајдлајн. За PEEP, во упатството/гајдлајнот е земена предвид мета-анализа на податоците од индивидуални пациенти од три рандомизирани контролирани студии. Меѓутоа, подоцнежните рандомизирани студии со висок PEEP и PM со пролонгирано висок притисок покажале штетни последици, при што се сугерира дека протоколот во наведените рандомизирани контролирани студии би требало да се одбегнуваат. Се сугерира мониторинг на пациентите за идентификација на тие кои ќе одговорат на иницијалната апликација на повисок PEEP или поинаков PM протокол и запирање/прекинување на наведените интервенции кај нон-респондентите.

Условна препорака

Кај пациентите со умерена/средно тешка – тешка форма на ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$), не би требало рутински да се користи невромускуларна блокада со континуирана инфузија.

Забелешка:

Во една студија е најдено дека оваа стратегија го подобрила преживувањето кај возрасните пациенти со умерена-тешка форма на ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$) без да предизвика сигнификантни недостатоци (слабости), но резултатите на една понова поголема студија нашле дека примената на стратегијата на невромускуларна блокада со висок PEEP всушност не е асоцирана со бенефит по преживувањето кога ќе се спореди/компарира со стратегијата на лесна седација без невромускуларна блокада. Интер-митентна или континуирана невромускуларна блокада може сепак да се земе предвид кај пациентите со ARDS, како кај возрасните така и кај децата, во одредени ситуации: вентилаторна дисинхронија и покрај седацијата, при што лимитирањето на тидалниот волумен не може со сигурност да се постигне; или рефракторна хипоксемија или хиперкапнија.

Препорака против

Се препорачува одбегнување на дисконектирањето на пациентите од вентилатор, што резултира со губиток на PEEP, ателектаза и зголемен ризик за инфекција на здравствените работници.

Забелешки:

Се препорачува користење на in-line катетери за сукција/аспирација на дишните патишта и клампирање (со споен зглоб) на ендотрахеалната туба во случај кога е потребна дисконекција (на пример, трансфер на вентилатор за транспорт).

Мануелна хиперинфлација треба да се одбегнува, и наместо неа треба да се користи вентилаторна хиперинфлација, доколку е индицирана.

Условна препорака

Кај пациентите со ексцесивни (прекумерни/преобилни) секрети, или секрети кои тешко се отстрануваат/чистат, може да се смета на апликација на техниките за клиренс на дишните патишта. Тие би требало да се изведуват само доколку се процени дека се медицински оправдани и доколку се располага со соодветни мерки за превенција и контрола на инфекции.

Забелешки:

За оптимизација на оксигенацијата можат да се користат техниките со активен циклус на дишење и позиционите техники. Техниките за чистење/клиренс на дишните патишта и менаџментот на секрецијата вклучуваат позиционирање со гравитација-асистирана дренажа, техники со активен циклус на дишење, терапија со позитивен експираторен

притисок, како и маневри со асистирани или стимулирана кашлица. Овие техники се индицирани само за пациентите со мукозна хиперсекреција и со секрети за кои постојат потешкотии за клиренс/чистење, како и за пациентите со ко-егзистирачки респираторни или невромускулни коморбидитети.

Сите интервенции кои индуцираат кашлица за клиренс/отстранување/чистење на дишните патишта се аеросол-генерирачки процедури, па мора да се применуваат со користење на мерки за превенција за воздушно пренесување; и се препорачуваат опции за еднократна употреба (како на пример уреди за позитивен експираторен притисок).

Кај пациентите кои се опоравуваат од критична форма на болест со суспектна мускулна слабост треба да се реализира/изведува тренинг на респираторните мускули.

Особено за критично болните пациенти, раното вклучување на мултидисциплинарен тим за рехабилитација е од големо значење за подобрување на кратко- и долготрајните исходи. Тука можат да бидат вклучени физиотерапевти, професионални терапевти, терапевти за говор и јазик, ментално здравје и психосоцијални провајдери, диететичари и, во комплексните случаи, доктори за физикална медицина и рехабилитација. Меѓутоа, составот на работната сила за рехабилитација може да варира во зависност од контекстот и достапноста во различни делови на светот.

МЕНАЏМЕНТ НА КРИТИЧЕН COVID-19: СЕПТИЧЕН ШОК

Се препорачува:

Септичен шок кај возрасните пациенти со суспектна или потврдена инфекција **треба да се препознае И** потребни се вазопресори за одржување на средниот артериски притисок (MAP=mean arterial pressure) ≥ 65 mmHg **И** лактатите се ≥ 2 mmol/l, во отсуство на хиповолемија.

Септичен шок кај децата со било каква **хипотензија треба да се препознае** (SBP/systolic blood pressure $< 5^{\text{th}}$ центил или > 2 SD под нормала за возраста) **или** два или повеќе од следните: нарушен ментален статус, брадикардија или тахикардија (HR < 90 bpm/удари во минута или > 160 bpm кај новороденчињата/доенчињата и HR < 70 bpm или > 150 bpm кај децата), пролонгирано капиларно пополнување/capillary refill > 2 секунди или слаб/мек пулс, тахипнеа, прошарана или ладна кожа или пете-хиален или пурпуричен раш, зголемени лактати, олигурија, хипертермија или хипотермија.

Забелешки:

1. Во отсуство на определувањето на концентрацијата на лактатите, за дефинирање на шоквата состојба треба да се користат крвниот притисок (пр, MAP) и клиничките знаци за перфузија.
2. Стандардното згрижување вклучува рано препознавање и ургентно/итно спроведување на следните третмани, во рамките од 1 час по препознавањето: антимикробна терапија, и иницирање на болус од течности и вазопресори за хипотензијата. Користењето на централен венски и артериски катетери треба да базира врз расположливите ресурси и индивидуалните потреби на пациентот. Постојат достапни детални упатства/гајдланси за менаџмент на септичен шок кај возрасните и децата објавени од Surviving Sepsis Campaign и од СЗО. За згрижување на возрасните и децата во средините со лимитирани ресурси се сугерираат алтернативни режими за менаџмент со течности.

Следните препораки се однесуваат на стратегиите за ресусцитација за возрасните и педијатриските пациенти со септичен шок.

Се препорачува:

За ресусцитација при септичен шок **кај возрасни**, да се даде/ординира 250-500 ml кристалоидни течности како брз болус во текот на првите 15-30 минути.

За ресусцитација при септичен шок **кај децата**, да се ординира/даде 10-20 ml/kg кристалоидна течност како болус во текот на првите 30-60 минути.

Ресусцитацијата со течности може да резултира со/доведе до прекумерен волумен, вклучително респираторна слабост, особено при АРДС. Доколку нема одговор на внесот на течности или се појават знаци за прекумерен волумен (пр, дистензија на југуларна вена, хрколки на аускултација на бели дробови, белодробен едем на имиџинг техниките за визуелизација, или хепатомегалија), треба да се редуцира или прекине администрацијата на течностите. Овој чекор е особено важен кај пациентите со хипоксемична респираторна слабост.

Забелешки:

1. Кристалоидите вклучуваат физиолошки раствор и Рингер лактат.
2. Врз база на клиничкиот одговор и подобрувањето на перфузионите таргети треба да се детерминира потребата за дополнителни болуси на течности (250-500 ml кај возрасните, 10-20 ml/kg кај децата) и да се реализира нова проценка за знаците на прекумерни течности по секој болус. Перфузионите таргети вклучуваат MAP (> 65 mmHg или соодветни таргети според возраста кај децата), уринарен аутпут (> 0.5 ml/kg/h кај возрасните, 1 ml/kg/h кај децата), и подобрување на прошираноста на кожата и перфузијата на екстремитетите, капиларниот рефил, стапката на срцевата работа, состојбата на свеста и лактатите.
3. За водење на волумен администрацијата, покрај иницијалната ресусцитација, треба да се земат предвид и динамичните индекси за одговорот на волуменот, секако во зависност од локалните ресурси и искуства. Овие индекси вклучуваат пасивно подигање на нозете, предизвици со течности со сериско одредување/мерење на ударниот волумен, или варијации во систолниот притисок, пулсниот притисок, големина на вена кава инфериор, или ударен волумен како одговор на промените во интра-торакалниот притисок во текот на механичката вентилација.
4. Кај трудниците, компресијата на вена кава инфериор може да предизвика намалување на венскиот поврат и срцевиот прелоуд и може да резултира со хипотензија. Од тие причини, трудниците со сепса и/или септичен шок можат да имаат потреба да се постават во латерална декубитална позиција со цел за исклучување на полнењето на вена кава инфериор.
5. Клиничките студии спроведени во средините со лимитирани ресурси по компарација на агресивните со конзервативните режими на течности сугерираат повисока смртност кај пациентите третирани со агресивни режими на течности. Се препорачува увид во: **WHO-ICRC Basic emergency care (Shock module) for an initial approach and management of shock in resource-limited settings.**

Се препорачува против:

За ресусцитација да не се користат хипотонички кристалоиди, плазма експандери (хидроксиетил старч) или желатини.

Забелешка:

Споредено со кристалоидите, плазма експандерите (хидроксиетил старч) се асоцирани со зголемен ризик за фатален исход и акутно бубрежно оштетување. Ефектите на желатините се помалку јасни, но тие се поскапи од кристалоидите. Хипотоничните (за разлика од изотоничните) раствори се помалку ефикасни во зголемувањето на интраваскуларниот волумен. Surviving Sepsis Упатствата (Гајдлајнси) за ресусцитација исто така сугерираат и албумин кога пациентите имаат потреба од изразито големи количини на кристалоиди, но оваа условна препорака базира врз докази со низок квалитет.

Се препорачува:

Кај возрасните, администрација на вазопресори кога во текот или после ресусцитацијата со течности шокот продолжи да перзистира. Иницијален таргет на крвниот притисок кај возрасните претставува MAP \geq 65 mmHg и подобрување на маркерите за перфузијата.

Кај децата, администрација на вазопресори доколку постојат јасни знаци за предозирање со течности (прекумерно внесени течности) или перзистира некое од следните по два болуси со течности:

- знаци на шок како нарушен ментален статус,

- брадикардија или тахикардија (HR < 90 bpm или > 160 bpm кај новороденчињата/доенчињата и HR < 70 bpm или > 150 bpm кај децата),
- пролонгирано капиларно пополнување (капиларен рефил) (> 2 секунди) или мек пулс,
- тахипнеа, прошарана или ладна кожа или петехиален или пурпурен раш, зголемени лактати, олигурија кои перзистираат по два повторени болуси,
- или не-постигнување на таргетите на крвниот притисок кои се соодветни за возраста.

Забелешки:

1. Вазопресорите (пр, норепинефрин, епинефрин, вазопресин и допамин) се администрираат најбезбедно преку централен венски катетер со стриктно контролирана стапка, но, можно е исто така да се администрираат безбедно и преку периферна вена и интраосеосна игла. Крвниот притисок треба да се мониторира често/фреквентно и вазопресорите да се титрираат до минимална доза која е неопходна за одржување на перфузијата и превенција на несаканите ефекти. Во една понова студија се сугерира дека за лицата на возраст од 65 години или повеќе MAP 60-65 mmHg таргетот е еквивалентен на ≥ 65 mmHg.

2. Норепинефринот се смета за третман од прва линија за возрасните пациенти; за постигнување на MAP таргетот можат да се додадат епинефрин или вазопресин. Поради ризикот од/за тахиаритмија, допаминот треба да се резервира само за селектирани пациенти со низок ризик за тахиаритмија или за пациентите со брадикардија.

3. Кај децата, за прва линија за третман се смета епинефринот, додека норепинефрин може да се додаде доколку шоквата состојба продолжи да перзистира и покрај оптималната доза на епинефрин.

Се препорачува условно:

Доколку централен венски катетри не се достапни, вазопресорите можат да се администрираат преку периферна вена, но треба да се користи голема вена и внимателно мониторирање за знаци на екстравазација и локална ткивна некроза. Доколку настане екстравазација, инфузијата треба да се прекине. Вазопресорите можат исто така да се администрираат и преку интракостални игли.

Доколку знаците за слаба перфузија и срцева дисфункција продолжат да перзистираат и покрај постигнувањето/достигнувањето на MAP таргетот со течности и вазопресори, треба да се земе предвид инотропно средство како добутамин.

Забелешка:

Не постои рандомизирана контролирана студија во која допамин се компарира со плацебо во однос на клиничките исходи.

ПРЕВЕНЦИЈА НА КОМПЛИКАЦИИ КАЈ ХОСПИТАЛИЗИРАНИ И КРИТИЧНО БОЛНИ ПАЦИЕНТИ СО COVID-19

Тромбемболизам (за детали види АНЕКС-3)

Коагулопатијата е честа појава кај пациентите со тешка форма на COVID-19, а се објавуваат и венски и артериски тромбемболизам.

Се препорачува:

Пациентите со COVID-19 да се мониторираат за појава на симптоми и знаци кои сугерираат тромбемболизам, како мозочен удар/апоплексија, длабока венска тромбоза, белодробен емболизам или акутен коронарен синдром. Доколку наведените се суспектни, пациентите треба веднаш да се проследат со соодветни дијагностички постапки и патеки за менаџмент.

Тромбопрофилакса

Условна препорака за:

Кај хоспитализираните пациенти со COVID-19, без докажана индикација за антикоагулација со повисоки дози, се сугерира администрација на антикоагулациона тромбопрофилакса со стандардни дози наместо со терапевски или интермедиарни дози (условна препорака, многу ниска сигурност).

Доказ за одлуката

Бенефити и штети

Споредено со профилактичкото антикоагулационо дозирање, терапевското или интермедиерното можно ги редуцираат морталитетот (многу ниска сигурност) и пулмоналниот емболизам и веројатно го зголемуваат ризикот за поизразено/сигнификантно крварење (умерена/средна сигурност за терапевското и ниска сигурност за интермедиерното дозирање на антикоагулацијата). Ефектите за други исходи не се јасни.

Апсолутните редукции на ризиците за морталитет и пулмонален емболизам, и апсолутното зголемување на ризикот за сигнификантно крварење се веројатно поизразени кај пациентите со тешка или критична форма на COVID-19, кои можно имаат повисок основен ризик за ваквите исходи споредено со пациентите кои имаат лесна или умерено тешка/средна форма на болест.

Практични информации

Терапиското дозирање на антикоагулацијата се однесува/подразбира дози кои се користат за третман (лекување) на акутен венски тромбемболизам; интермедиерното дозирање често се интерпретира како двојна/дупла стандардна тромбопрофилактичка доза на дозирање. GDG има изготвено условна препорака за стандардно тромбопрофилактичко дозирање на антикоагулацијата за пациентите со COVID-19 кај кои не постои утврдена индикација за повисока доза на антикоагулацијата.

Пациентите на стандардно тромбопрофилактичко дозирање на антикоагулацијата немаат потреба за мониторирање, освен на бројот на тромбоцитите по 5-7 дена доколку се користи

нефракциониран хепарин. Дозирањето би требало да се прилагоди според телесната тежина (BMI) и бубрежната функција според локалниот протокол. На пример, доколку има бубрежна слабост, пациентот би требало да прими нефракциониран хепарин или редуцирана доза на хепарин со ниска молекуларна тежина.

Се сугерираат следните **дозирања на стандардната тромбопрофилакса (види АНЕКС-3):**

- Еноксапарин 40 mg субкутано на секои 24 часа: профилатички дози (без прилагодување според телесната тежина) при ниска телесна тежина (жени < 45 kg, мажи < 57 kg) можат да доведат до повисок ризик за крварење. Се советува внимателна клиничка опсервација. При BMI > 40 kg/m² или тежина > 120 kg: еноксапарин 40 mg субкутано на секои 12 часа.

- Нефракциониран хепарин 5000 единици субкутано на секои 8 или 12 часа: при BMI > 40 kg/m² или тежина > 120 kg: 7500 единици на секои 12 часа или 5000 единици на секои 8 часа.

- Далтепарин 5000 единици/ден BMI < 40 kg/m² или тежина < 120 kg; 5000 единици на секои 12 часа при BMI > 40 kg/m² или тежина > 120 kg. (за детали, види **АНЕКС-3**).

Еноксапаринот и нефракциониран хепарин се на Модел листата на СЗО на Есенцијални лекови; еноксапаринот има предност на дозирањето еднаш дневно. Времетраењето на стандардната тромбо-профилакса се препорачува/сугерира до моментот на исписот од болничко лекување.

Доколку се препише терапевско дозирање, клиничарите би требале да бидат свесни за зголемениот ризик за крварење, вклучително поизразено/поголемо крварење кое има потреба од трансфузија (пр, гастроинтестинално) или клинички сигнификантно крварење дури и кога не е потребна трансфузија (пр, интракранијално). Вакви зголемени ризици можат да се јават исто така и при интермедиерно дозирање на антикоагулансите, особено кога се присутни и други фактори на ризик за крварење. Хепарин-индуцираната тромбоцитопенија која е асоцирана со тромбоза претставува исто така ризик на/при не-фракциониран хепарин, и, поретко, на/при хепарин со ниска молекуларна тежина.

Потенцијални агенси за терапевска и интермедиерна антикоагулација се нискомолекуларен хепарин, нефракциониран хепарин или директни орални антикоагуланси. Фактори кои влијаат врз изборот на агенсот се: достапност/расположливост за лабораториски мониторинг (потребен за не-фракциониран хепарин), потреба/барања за брза реверзибилност (се фаворизира нефракциониран хепарин), присуство на тешка ренална дисфункција (се фаворизира нефракциониран хепарин), интеракции со други лекови кои се користат за третман на COVID-19 (особено директни орални антикоагуланси), погодност (најмала со нефракциониран хепарин, најголема со директни орални антикоагуланси), и суспекција за хепарин-индуцирана тромбоцитопенија (се фаворизираат директни орални антикоагуланси).

За терапевска или антикоагулација со интермедиерен интензитет, за пациентите треба да се имаат податоци за базичниот/(во основата) креатинин, бројот на тромбоцитите, протомбинско време или INR/ International normalized ratio, и парцијално тромбoplastинско време. Пациентите на терапевско дозирање со нефракциониран хепарин треба да се мониторираат за/на парцијално тромбoplastинско време или концентрации на анти-фактор Ха и, идеално, број на тромбоцити. Пациентите на варфарин треба да се мониторираат на/за INR/ international normalized ratio.

Превенција на други компликации

Табела 8. Интервенции за превенција на компликации кај хоспитализирани критично болни пациенти со COVID-19

Очекуван исход	Интервенции
Редукција на инциденца на инфекции на крвоток поврзани со катетер	Користење на чек-листа комплетирана и верификувана од обсервер во реално време како потсетник за секој потребен чекор за стерилна инсерција/вметнување и како дневен потсетник за остранување на катетерот доколку истиот не е веќе потребен
Редукција на инциденцата на улцери поради притисок	Вртење на пациентот на секои два часа
Редукција на инциденцата на стрес улцери и ГИ крварење	Рано давање на ентерална нутриција (во рамките на 24-48 часа по приемот), Администрација на хистамин-2 рецепторни блокатори или инхибитори на протонска пумпа на пациентите со фактори на ризик за ГИ крварење. Фактори на ризик за ГИ крварење се механичка вентилација ≥ 48 часа, коагулопатија, ренална заменска терапија, црнодробна болест, мултипли коморбидности и повисоки скорови за органска слабост/инсуфициенција
Редукција на развојот на антимикробна резистенција	Користење на де-ескалациони протоколи веднаш по клиничка стабилизација на пациентот и отсуство/немање на докази за бактериска инфекција
Редукција на развојот на несакани ефекти на лековите	Изложеност на пациентот на емпирирска антимикробна терапија во што е можно пократко времетраење, за превенција на нефротоксичноста, срцеви и други нуз-ефекти од/поради користење на антимикробни средства кои не се неопходни.
Промоција на адекватно препишување на антимикроб средства и користење во текот на COVID-19 пандемија.	Да не се препишуваат антибиотици на пациенти со суспектна и потврдена COVID-19 со ниска суспекција за бактериска инфекција, за одбегнување на краткотрајните несакани ефекти од антибиотиците кај пациентите и негативни долготрајни консеквенци за зголемена анти-микробна резистенција

Несакани ефекти на лековите

Се препорачува:

Внимателно разгледување/претпазливост на/за појавени можни бројни, клинички сигнификантни несакани ефекти на лековите кои би можеле да се применат во контекст на COVID-19, како и на интер-акциите помеѓу лековите, кои би можеле да влијаат врз симптоматологијата на COVID-19 (вклучително ефекти врз респираторната, кардијалната, имуната и менталната и невролошката функција). Предвид треба да се земат фармакокинетските и фармакодинамските ефекти.

Забелешки:

1. Ризикот за релевантни несакани ефекти и интеракции помеѓу лековите поврзани со COVID-19 симптоматологијата вклучува седација/седативи, кардиотоксичност преку пролонгирање на QTc интервал и респираторна супресија, и истите можат да зависат од дозата (пр, зголемување со ескалација на дозите). Од тие причини, треба многу внимателно да се применуваат минимални ефикасни дози на лековите со негативни ефекти зависни од дозата и тоа во текот на најкраток можен период на користење.

2. Треба да се користат лекови со најмал ризик за интеракции со другите лекови кои би можел да ги прима пациентот. Психотропните лекови со седативни својства, како бензодиазепините, можат да ја влошат респираторната функција. Некои психотропни лекови имаат активност која го пролонгира QTc-интервалот (како некои антипсихотици и некои антидепресиви). Треба да се користат лекови со најмал можен ризик за несакани ефекти кои би можеле да ја влошат COVID-19 симптоматологијата, вклучително лекови за седација/седативи, респираторна или кардијална функција, како и лекови со ризик за температура или други имунолошки нарушувања, или коагулациони нарушувања.

ЛЕКОВИ И COVID-19

За најновите клинички практични упатства за лековите и COVID-19 се препорачува редовно внимателно следење на: [WHO website](#) и [BMJ website](#) и [MAGICapp](#).

Заклучно со 17 Декември 2020 ова Упатство/гајдлајн ги содржи следните **препораки**:

- **Силна препорака против** примена на хидроксихлорокин и лопинавир/ритонавир за пациентите со COVID-19, независно од тежината на болеста.
- **Силна препорака за** системски кортикостероиди кај пациентите со тешка и критична COVID-19.
- **Условна препорака против** системски кортикостероиди за пациентите со не-тешка COVID-19.
- **Условна препорака против** рутинска примена на ремдесивир за хоспитализираните пациенти со COVID-19.

Препорака против:

Се препорачува лековите за кои нема докази да не се користат за лекување или профилакса за COVID-19 надвор од контекст на клинички студии.

Забелешки:

Критериуми кои треба да се исполнат за пристап до инвестициони лекови надвор од клинички студии се: 1) не постои докажан ефикасен третман, 2) нема можност веднаш да се иницираат (отпочнат) клинички студии, 3) постојат достапни прелиминарни податоци како поткрепа/подршка за ефикасноста и безбедноста на интервенцијата, најмалку од лабораториски или студии на животни, и притоа примената на интервенцијата надвор од клинички студии се сугерира од страна на соодветен квалификуван научен советодавен комитет врз база на погодна поволна риск-бенефит анализа, 4) релевантни државни авторитети како и соодветен квалификуван етички комитет ја потврдиле таквата примена, 5) располагање со адекватни ресурси со кои ќе се осигура дека ризиците можат да се минимизираат, 6) добиена информирана согласност од пациентот, и 7) емергентната примена на интервенцијата се мониторира и резултатите се документираат и споделуваат навремено со пошироката медицинска и научна заедница.

ТРЕТМАН НА ДРУГИ АКУТНИ И ХРОНИЧНИ ИНФЕКЦИИ КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО COVID-19

Преваленцата на акутните коинфекции или секундарните инфекции кои коинцидираат со COVID-19 не се адекватно опишани но се чини дека е ниска, и базира врз локалните фактори и ендемски и други емергентни инфекции. Прекумерната примена на антибиотици го зголемува ризикот за емергентна појава и трансмисија на мулти-резистентни бактерии. Инфекциите предизвикани од мулти-резистентни бактерии потешко се лекуваат, и асоцирани се со зголемен морбидитет и морталитет.

Акутни коинфекции со бактерии

Препораки против:

За пациентите со суспектна или потврдена лесна COVID-19, се препорачува против примена на анти-биотска терапија или профилакса.

За пациентите со суспектна или потврдена умерена/средно тешка COVID-19, се препорачува да не се препишуваат антибиотици доколку нема суспекција за бактериска инфекција.

Препорака за:

За пациентите со суспектна или потврдена тешка COVID-19, се препорачува примена на **емпириска** антимикуробна **терапија** за третман на очекуваните/веројатни патогени, базирано врз клиничката проценка, фактори од страна на пациентот/домаќин и локалната епидемиологија, при што таа би требало да се реализира што е можно порано (по можност во рамките од 1 час по иницијалната процена), идеално по претходно земена хемокултура. Антимикуробната терапија би требало да се проценува секојдневно за деескалација.

Забелешки:

1. За пациентите со тешка форма на болест, раната и соодветна емпириска антимикуробна терапија може да се администрира во единицата каде што се врши итен/ургентен преглед и/или во пред-хоспитални услови. Емпириската антибиотска терапија би требало да базира врз/на клиничката дијагноза (вонболничка пневмонија, пневмонија која е асоцирана со укажување на здравствена заштита/доколку инфекцијата е стекната во болнички услови или сепса), локаланта епидемиологија и податоците за сензитивноста, како и врз/на националните упатства-гајдлајнси за третман. Треба да се изберат антибиотици со најмало еколошко влијание базирано врз податоците и водичите од сопствената институција, регион или земја (пр, од Аксцесната-Access група според AWaRe класификацијата (WHO. AWaRe classification of antibiotics. World Health Organization; 2019)). AWaRe класификацијата ги категоризира антибиотиците во три различни групи (Access, Watch and Reserve) во зависност од нивната индикација за чести инфективни синдроми, и нивните спектар на активност и потенцијал за зголемување / пораст на антибиотската резистенција. AWaRe класификацијата е алатка за управување со антибиотиците на локално, национално и глобално ниво која има за цел оптимизација на користењето на антибиотиците и редукција на антибиотската резистенција.

2. Емпириската антибиотска терапија треба да се де-ескалира врз база на микробиолошките резултати и клиничката проценка. Потребно е регуларно преиспитување на можностите за свич (префрлување) на интравенската на орална администрација на терапијата и обезбедување на таргетиран третман базиран врз микробиолошките резултати.
3. Времетраењето на емпирискиот антибиотски третман треба да трае што е можно пократко; генерално 5-7 дена.
4. Зголемената употреба на антибиотици во тек на пандемија може да предизвика несакани реакции, како што се инфекции предизвикани од *Clostridium difficile*, со клинички форми на болест во ранг од дијареа со покачена температура до колитис. Програмите за управување со антибиотиците треба да се активираат или да продолжат кај пациентите со COVID-19.

Акутни коинфекции со други патогени (не бактерии)

Препорака за:

Третманот на другите коинфекции треба да базира врз лабораториски-потврдена дијагноза или епидемиолошки и клинички критериуми.

Забелешки:

1. При тековна активна суспектна или потврдена локална циркулација на сезонска инфлуенца, за пациентите со тешка форма на болест или со ризик за тешка форма на инфлуенца треба да се отпочне со емпириска терапија со неураминидазен инхибитор (пр, оселтамивир), што е можно порано.
2. При суспектна или потврдена коинфекција со туберкулоза, треба да се следат локалните протоколи за третман на туберкулозата.

Хронични инфекции

Засега не е познато дали имunosупресијата предизвикана од хронични коинфекции како што е ХИВ вирусот, ги става лицата во поголем ризик за тешка COVID-19. Меѓутоа, лицата кои живеат со ХИВ со напредната форма на болест, генерално, имаат поголем ризик за опортунистички инфекции (особено ТБ) и компликации кои се поврзани со нив. Институционално-базираните сервиси за ХИВ тестирање треба да продолжат а новодијагностицираните лица да отпочнат со антиретровисусна терапија што е можно порано. За лицата кои живеат со ХИВ кои се веќе на третман, есенцијално е да се продолжи со антиретровирусната терапија и профилаксата за коинфекции, со препишувања на лековите за повеќе месеци.

АНЕКС 1. ПРЕПОРАКИ ЗА УПОТРЕБА НА ANTI-SARS-CoV-2 АНТИТЕЛА CASIRIVIMAB ПЛУС IMDEVIMAB ВО Р.С.МАКЕДОНИЈА

Вакцинацијата останува најефикасниот начин да се спречи ширењето на SARS-CoV-2 инфекцијата. Сепак, и покрај достапноста на соодветни вакцини, голем број лица во Р.С. Македонија или не се комплетно вакцинирани или не развиле соодветен одговор на вакцината. Некои од овие лица, доколку се заразат, се изложени на висок ризик од развој на сериозна форма на COVID-19 која може да резултира со хоспитализација или смртен исход.

Кај пациентите со висок ризик од развој на сериозна форма на болеста кои имаат докажан SARS-CoV-2 една од опциите за третман е администрација на anti-SARS-CoV-2 антителата casirivimab плус imdevimab.

Заради неопходноста терапијата да се даде што поскоро по докажување на инфекцијата со SARS-CoV-2 т.е. не подолго од 7-10 дена, се препорачува тријажата на пациентите да може да се прави во амбулантни услови/тријажни центри, а финалната проценка и администрацијата на терапијата да се прави од страна на ординирачкиот лекар, во услови на дневна болница, исклучиво во една од терциерните здравствени институции со искуство во третман на SARS-CoV-2 и апликација на моноклонални антитела : ЈЗУ УК за инфективни болести и фебрилни состојби - Скопје, ЈЗУ УК за пулмологија - Скопје и ЈЗУ УК за хематологија - Скопје.

Моноклоналните антитела casirivimab плус imdevimab треба да се администрираат во услови на достапна антишок терапија и други лекови за третман на сериозна инфузиона несакана реакција, како на пример анафилакса, преку интравенска линија, со употреба на систем за инфузија кој содржи стерилен "in-line" или "add-on" 0.2-микронски полиетерсулфонски (анг. polyethersulfone - PES) филтер, по можност со пумпа (инфузомат).

Препораки за третман со anti-SARS-CoV-2 антитела на пациенти со потврден COVID-19

Се препорачува користење на anti-SARS-CoV-2 моноклоналните антитела casirivimab плус imdevimab, за **третман на пациенти со потврден COVID-19 кои се постари од 12 години и имаат над 40 kg, имаат лесна до средно-тешка клиничка слика на COVID-19 и висок ризик за клиничка прогресија, вклучително хоспитализација или смрт.**

Не се препорачува третман со anti-SARS-CoV-2 моноклонални антитела кај пациенти кои имаат потреба од кислородна поддршка ($SO_2 < 90$) за третман на COVID-19.

Дозирање ²:

- **Дозирањето е casirivimab 600 mg плус imdevimab 600 mg кои се администрираат како интравенска (IV) инфузија. Пациентот треба да биде под лекарски надзор за време на примање на терапијата и минимум 1 час потоа. Премедикација не е потребна.**

- Третманот со моноклонални антитела треба да се започне што е можно поскоро, веднаш штом пациентот добие позитивен резултат на SARS-CoV-2 антиген или позитивен PCR тест и тоа **во тек на првите 7-10 дена од појава на симптомите.**
- Треба да се земе во предвид и можноста за употреба на anti-SARS-CoV-2 моноклоналните антитела кај пациенти со лесна до средно-тешка слика на COVID-19 кои се хоспитализирани од причина која не е поврзана со COVID-19 и ги исполнуваат критериумите за висок ризик од појава на тешка форма на COVID-19, по истиот принцип како што би се вршела проценката кај нехоспитализирани пациенти со висок ризик.
- anti-SARS-CoV-2 моноклоналните антитела не се препорачуваат за третман на пациенти кои се хоспитализирани и се со тешка слика на COVID-19 или имаат потреба од кислородна поддршка или механичка вентилација.
- Вакцинирање на пациентите кои примиле anti-SARS-CoV-2 антитела може да се изврши 90 дена по аплицирање на терапијата со casirivimab плус imdevimab.

***Критериуми за идентификација на пациенти со висок ризик за третман:**

Потребата за третман со моноклоналните антитела casirivimab плус imdevimab ја дефинира специјалистот/ субспецијалист кој го третира пациентот:

1. Имуносупресивни состојби (пример: трансплантација на органи или коскена срцевина, српеста анемија, пациенти со хематолошки заболувања, тешки малигни заболувања, СИДА), или на пролонгирана имуносупресивна терапија)

и/или

2. Комбинација од 4 или повеќе од следните состојби или други фактори е индиакција за третман
 - Повозрасни пациенти
 - Обезност (пример, BMI >25 kg/m²)
 - Бременост
 - Хронична бубрежна болест, вклучително пациенти на дијализа
 - Дијабетес (тип 1 и 2)
 - Кардиоваскуларна болест (вклучително и конгенитална срцева болест или хипертензија)
 - Хронични белодробни болести вклучително и астма
 - Хронична хепатална болест
 - Медицински комплексни состојби (пример церебрална парализа, генетски и метаболни синдроми, тешки конгенитални аномалии, состојби како трахеостома, гастростома)
 - Останати коморбидитети кои според проценка на ординирачкиот лекар претставуваат ризик за развој на тешка форма на COVID-19.

Припрема на интравенска инфузија:

Припремата на интравенската инфузија на моноклоналните антитела casirivimab 600 mg плус imdevimab 600 mg треба да ја прави квалификуван здравствен работник користејќи асептична техника. Доколку антителата се пакувани во одвоени вијали, се разредуваат во иста ќеса која содржи 0.9% раствор од NaCl како што е прикажано во табела 1. Може да се користат ќеси од 50ml, 100ml, 150ml или 250ml NaCl 0.9%.

Целиот припремен инфузионен раствор се администрира со или без пумпа, преку интравенска линија која содржи стерилен “in-line” или “add-on” 0.2-микронски полиетерсулфонски (анг. Polyethersulfone - PES) филтер.

Табела 1. Инструкции за разредување на casirivimab 600 mg плус imdevimab 600 mg за интравенска инфузија

Големина на инфузијска ќеса со 0.9% NaCl	Подготовка на casirivimab плус imdevimab со користење на индивидуални вијали
50ml, 100ml, 150ml или 250ml	Извлечете: • 5 mL casirivimab (може да користите 1 вијала од 11.1 mL ИЛИ 2 vials од 2.5 mL) и • 5 mL imdevimab (може да користите 1 вијала од 11.1 mL ИЛИ 2 vials од 2.5 mL) и вбригајте ги во инфузијската ќеса полна со 0.9% NaCl. Администрирајте ја терапијата како што е пропишано
casirivimab 600 mg и imdevimab 600 mg се додаваат во истата инфузијска ќеса и се администрираат заедно, како една интравенска инфузија	

Референци:

1. FDA (2021). FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF REGEN-COV (casirivimab and imdevimab). достапно на <https://www.fda.gov/media/145611/download> пристапено 18 Август 2021
2. National Institutes of Health (2021) COVID-19 Treatment Guidelines; Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies. достапно на <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products/summary-recommendations/> пристапено 18 Август 2021
3. National Institutes of Health (2021) The COVID-19 Treatment Guidelines Panel’s Statement on the Emergency Use Authorization of Casirivimab Plus Imdevimab as Post-Exposure Prophylaxis for SARS-CoV-2 Infection. достапно на <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-casirivimab-plus-imdevimab-as-pep/> пристапено 18 Август 2021
4. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, et al. (2021) Subcutaneous REGEN-COV antibody combination to prevent COVID-19. N Engl J Med. Published online ahead of print. достапно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34347950> пристапено 18 Август 2021.
5. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGEN-COV antibody cocktail clinical outcomes study in COVID-19 outpatients. medRxiv. 2021;Preprint. достапно на: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.19.21257469v2> пристапено 18 Август 2021 .
6. Regeneron. (2021) Phase 3 trial shows REGEN-COV (casirivimab with imdevimab) antibody cocktail reduced hospitalization or death by 70% in non-hospitalized COVID-19 patients. достапно на: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/phase-3-trial-shows-regen-covtm-casirivimab-imdevimab-antibody> пристапено 18 Август 2021.
7. EMA (2021) Article-5(3) Opinion; Use of casirivimab and imdevimab for the treatment of COVID-19. достапно на: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/article-53-opinions#use-of-casirivimab-and-imdevimab-for-the-treatment-of-covid-19--section> пристапено 18 Август 2021.

АНЕКС 2. ПРЕПОРАКИ ЗА ПРИМЕНА НА РЕМДЕСИВИР ПРИ COVID-19

Ремдесивир е интравенски нуклеотиден прекурзор на аденозин аналог. Ремдесивир се врзува за вирусна РНА-зависна РНА полимераза и ја инхибира вирусната репликација преку предвремена терминација (прекинување) на РНА транскрипцијата. Показува ин витро активност против SARS-CoV-2¹. На модел на SARS-CoV-2 инфекција на резус макакус мајмуни, рано започнатиот третман со ремдесивир инициран кратко време по инокулацијата, резултира со пониски вирусни концентрации во бели дробови и помали белодробни оштетувања кај анализираните/третираните животни во однос на контролната група².

Ремдесивир е одобрен од страна на FDA (Food and Drug Administration) за лекување на COVID-19 кај хоспитализирани возрасни и педијатриски пациенти (на возраст ≥ 12 г и телесна тежина ≥ 40 kg). Исто така тој може да се користи преку FDA EUA (Emergency Use Authorization) за лекување на COVID-19 кај хоспитализирани педијатриски пациенти со телесна тежина од 3.5 до < 40 kg или возраст од < 12 г со телесна тежина ≥ 3.5 kg. Ремдесивир треба да се администрира во болнички услови или во средини каде што се укажува здравствена заштита која обезбедува/нуди слично ниво на заштита како за хоспитализираните пациенти.

Ремдесивир е проучуван во неколку клинички студии за третман на COVID-19. Препораките на Панел COVID-19 Treatment Guidelines базираат токму на резултатите од тие студии.

Безбедноста и ефикасноста на комбинираната терапија на ремдесивир со кортикостероиди не е строго ригорозно проучувана во клинички студии; меѓутоа, постојат теоретски оправдувања дека комбинираната терапија би можела да биде од корист кај некои пациенти со тешка форма на COVID-19. За препораките на Панелот за примена на ремдесивир со или без дексаметазон кај одредени хоспитализирани пациенти, повеќе информации можат да се добијат во: Therapeutic Management of Hospitalized Adults With COVID-19 на NIH (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> каде е пристапено на 19.08.2021 со последно ажурирање од Април 21, 2021).

Мониторинг и несакани ефекти

Ремдесивир може да предизвика гастроинтестинални симптоми (нпр, науzea), зголемени вредности на трансaminaзи (аминотрансферази), пораст на протромбинското време (без промени на INR/ international normalized ratio) и хиперсензитивни (алергиски) реакции.

Црнодробни функционални тестови и протромбинско време треба да се земат кај сите пациенти пред администрирање на ремдесивир како и во текот на третман според клинички индикации. Терапијата со ремдесивир треба да се прекине доколку концентрациите на ALT се зголемат за > 10 пати во однос на горниот лимит на нормални вредности, како и доколку се забележат пораст на концентрациите на ALT и симптоми и знаци на црнодробна инфламација³.

Постапувања кај пациентите со ренална инсуфициенција

Секоја од 100 mg виали на ремдесивир лиофилизиран прашок содржи 3 gr сулфобутилтер бета-циклодекстрин натриум (SBECD/sulfobutylether beta-cyclodextrin sodium), додека секоја од 100 mg/20 mL виала на ремдесивир раствор содржи 6 gr на SBECD³. SBECD е носач којшто примарно се елиминира преку бубрезите. Пациентите со COVID-19 кои примаат воведна/loading доза ремдесивир 200 mg всушност примаат 6 gr до 12 gr SBECD, во зависност од формулацијата. Оваа количина на SBECD е во рамките на безбедносниот праг за пациентите со нормална бубрежна функција⁴. Акумулацијата на SBECD кај пациентите со ренални нарушувања може да резултира со црнодробна и ренална токсичност. Клиничарите можат

како приоритет да користат формулација со лиофилизиран прашок (којшто содржи помалку SBECD) кај пациентите со ренална инсуфициенција.

Со оглед дека и двете формулации на ремдесивир содржат SBECD, пациентите со проценета стапка на гломеруларна филтрација (eGFR/estimated glomerula filtration rate) <50 mL/min биле исклучени од некои клинички студии на ремдесивир; други студии користеле eGFR гранична вредност <30 mL/min. Ремдесивир не се препорачува за пациентите со eGFR <30 mL/min поради немање на податоци⁵. Реналната функција треба да се мониторира пред и во текот на третманот со ремдесивир според клиничка индикација³.

Во две обсервациони студии кои евалуирале примена на ремдесивир кај хоспитализирани пациенти со COVID-19, не се најдени сигнификантни разлики во инциденцата на несакани ефекти или на акутни бубрежни оштетувања помеѓу пациентите со проценет креатинин клиренс (CrCl) <30 mL/min и пациентите со проценет CrCl ≥30 mL/min^{6, 7}. Една од студиите евалуирала пациенти кои примарно примале формулација на раствор на ремдесивир (20 пациенти имале проценет CrCl <30 mL/min и 115 имале проценет CrCl ≥30 mL/min)⁶; другата студија евалуирала пациенти кои примале формулација на лиофилизиран прашок (40 пациенти имале проценет CrCl <30 mL/min и 307 имале проценет CrCl ≥30 mL/min)⁷.

Интеракции со други лекови

Клинички студии за интеракции на ремдесивир со други лекови не се правени. Ин витро, ремдесивир е субстрат на цитохром P450 (CYP) 3A4 и на транспортерите на лековите органски анјон-транспортирачки полипептиди (OATP/organic anion-transporting polypeptide) 1B1 и P-гликопротеин. Тој е исто така и инхибитор на CYP3A4, OATP 1B1, OATP1B3 и на “мултидраг”/на повеќе лекови и токсин истиснувачки протеин 1 (MATE1/multidrug and toxin extrusion protein 1)³.

Минимална до сосема отсутна редукција на експозиција на ремдесивир се очекува кога ремдесивир се коадминистрира со дексаметазон, според информации добиени од Gilead Sciences (пишана комуникација, Јули 2020). Хлороквин или хидроксихлороквин можат да ја намалат антивирусната активност на ремдесивир; коадминистрација на овие лекови **не се препорачува**³. Не се очекува дека ремдесивир би имал било какви сигнификантни интеракции со оселтамивир или балоксавир, според информации добиени од Gilead Sciences (пишани комуникации, Август и Септември 2020).

Постапувања при гравидитет

- Трудниците биле исклучени од клиничките студии кои евалуирале безбедност и ефикасност на ремдесивир во лекувањето на COVID-19, но прелиминарните извештаи за примена на ремдесивир кај трудници како дел од компасионатна програма за примена на ремдесивир се предмет на повторна евалуација
- Кај 86 трудници и постпартално хоспитализирани пациентки со тешка форма на COVID-19 кои примале ремдесивир со таква цел, терапијата била добро толерирана, со ниска стапка на тешки несакани реакции⁸
- Ремдесивир не би требало да се исклучи од трудниците доколку нема друга причина.

Постапувања кај деца

- Безбедноста и ефикасноста на примената на ремдесивир за лекување на COVID-19 не се евалуирани кај педијатриските пациенти на возраст <12 години или телесна тежина <40 kg.
- Ремдесивир може да се користи преку FDA EUA за лекување на COVID-19 кај хоспитализирани педијатриски пациенти со телесна тежина од 3.5 kg до <40 kg или возраст <12 г и тежина од ≥3.5 kg.

- Една клиничка студија во моментот врши евалуација на фармакокинетиката на ремдесивир кај деца (*ClinicalTrials.gov* Identifier NCT04431453).

Клинички студии

Неколку клинички студии кои вршат евалуација на примената на ремдесивир за лекување на COVID-19 во моментот се во тек или во развој. Повеќе детали на: *ClinicalTrials.gov* за најновите информации.

Референци

1. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G: Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro, *Cell Res* 2020; 30(3):269-71. Достапно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32020029>. Doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
2. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schulz J, van Doremalen N, Leighton I, Yinda CK, Perez-Perez L, Okumura A, Lovaglio J, Hanley PW, Saturday G, Bosio CM, Anzick S, Barbian K, Cihlar T, Martens C, Scott DP, Munster VJ, de Wit E: Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2, *Nature* 2020; 585(7824):273-6. Достапно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32516797>. Doi: 10.1038/s42586-020-2423-5.
3. Remdesivir (Veklury) (package insert). Food and Drug Administration. 2020. Достапно на: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214787Orig1s0001b1.pdf.
4. Committee for Human Medical Products. Background review for cyclodextrins used as excipients. 2014. Достапно на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/background-review-cyclodextrins-used-excipients-context-revision-guideline-excipients-label-package_en.pdf.
5. 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, *J Am Soc Nephrol* 2020; 31(7):1384-6. Достапно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32513665>. Doi: 10.1681/ASN.2020050589.
6. Pettit NN, Pisano J, Nguyen CT, Lew AK, Hazra A, Sherer R, Mullane K: Remdesivir use in the setting of severe renal impairment: a theoretical concern or real risk?, *Clin Infect Dis* 2020; Published online ahead of print. Достапно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33315065>. Doi: 10.1093/cid/ciaa1851.
7. Ackley TW, McManus D, Topal JE, Cicali B, Shah S: A valid warning or clinical lore: an evaluation of safety outcomes of remdesivir in patients with impaired renal function from a multicenter matched cohort, *Antimicrob Agents Chemother* 2021; 65(2):e02290-20. Достапно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33229428>. Doi: 10.1128/AAC.02290-20.
8. Burwick RM, Yawetz S, Stephenson KE, Collier ARY, Sen P, Blackburn BG, Kojic EM, Hirshberg A, Suarez JF, Sobieszczyk ME, Marks KM, Mazur S, Big C, Manuel O, Morlin G, Rose SJ, Naqvi M, Goldfarb IT, DeZure A, Telep L, Tan SK, Zhao Y, Hahambis T, Hindman J, Chokkalingam AP, Carter C, Das M, Osinusi AO, Brainard DM, Varughese TA, Kovalenko O, Sims MD, Desai S, Swamy G, Sheffield JS, Zash R, Short WR: Compassionate use of remdesivir in pregnant woman with severe covid-19, *Clin Infect Dis* 2020; ciaa1466. Published online ahead of print. Достапно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33031500>. Doi: 10.1093/cid/ciaa1466.