

От Проф. Здравко Каменов, дмн,
Главен координатор на ЕС
по Вътрешни болести

До Проф. Асена Сербезова, дф,
Министър на здравеопазването

Уважаема Проф. Сербезова,

Във връзка с Ваше писмо 61-00-6/6.1.2022 г., относно „Изготвяне на актуализирани препоръки за терапевтично поведение за пациенти със средно тежко и тежко протичане на коронавирусна инфекция, включително в областта на интензивните грижи, съобразени с най-новите познания в медицинската наука и практика Ви информирам за следното:

1. Считаме, че втората редакция на Интерактивното ръководство за поведение при Covid19, която правихме през 2020 в общи линии не е загубила актуалност в основната си част.
2. Новото, което се случва оттогава касае преди всичко:
 - а. Регистрацията от ЕМА на **нови биологични и други средства**. Те постепенно навлизат и в нашата клинична практика. За по-лесна ориентация изготвихме приложената таблица във файла „*Лечения с биологични лекарства-Каменов*”, с базисни данни за регистрираните и допуснати до разпространение в Европейския съюз средства. Повече детайлна и практическа информация следва да се търси в съответните КХП и становищата на ЕС на субспециалностите на Вътрешните болести.
 - б. **Новите медикаменти за лечение**, които са регистрирани от FDA, както и някои **практически предложения за промени в бъдещите препоръки**, са представени в приложения файл „*Изготвяне на актуализирани препоръки-Проф. Даниела Петрова*”

10.01.2022 г.

С уважение:

Проф. З.Каменов

Изготвяне на актуализирани препоръки за терапевтично поведение за пациенти със средно тежко и тежко протичане на коронавирусна инфекция

Уважаеми колеги,

във връзка с изготвяне на становище за терапевтично поведение при пациенти със средно-тежко и тежко протичане на Ковид-19 инфекцията, като възможност за включване на нови медикаменти към тези предложени във второто издание на интерактивното ръководство сме сравнително ограничени, тъй като много от новите антивирусни медикаменти и моноклонални антитела все още не са одобрени за употреба в България, поради съответните регулаторни закони. От тях с ефективност около 89% само за приложение при пациенти със средно-тежко протичане на болестта в ревизираното интерактивно ръководство на СЗО се препоръчва включването на Paxlovid (Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir), на Pfizer, като антивирусен препарат за перорално приложение. В проведените проучвания е установено, че намалява сигнификантно риска от влошаване на състоянието и подобрява изхода от него. Разрешен от FDA. За оралният антивирусен препарат на Merck и Ridgeback, Biotherapeutics, насочен към Covid средно-тежка към тежка форма е отчетен спад на ефективността до 30%, между междинния и крайния резултат, но преди няколко дни FDA е дал разрешение за употреба. С оглед това трябва да се имат в предвид за лечението на пациенти с тежка форма в началната фаза на заболяването, при положителен PCR тест.

От 05.01.2022 има ревизия на приложението на антикоагулантите в лечението при тежка и средно-тежка форма, като се препоръчва приложението на терапевтични, а не интермедиерни дози нискомолекулен хепарин за пълния курс на лечение, или до изписването, дори и при необходимост от нисък дебит на кислород. С оглед избягване на странични реакции е препоръчително прилагането на нискомолекулен хепарин спрямо нефракциониран, при липса на убедителни данни за БТЕ.

Мисля, че трябва да се подчертае, че приложението на Ремдесивир има категоричен ефект в началната фаза на доказано с положителен PCR тест заболяване - между 5 - 8 ден. В късната фаза на заболяването - намалява

значително. При висок дебит на подаване на кислород и тежка форма на болестта е препоръчителна комбинацията с дексаметазон в малки дози. Може би трябва да се добавят страничните ефекти от продължителното прилагане на дексаметазон и рязкото му спиране, без редукция на дозата и последващо няколко дневно лечение с кортикостероид с минералкортикоидна съставка. Имаме много пациенти с ранни усложнения след това- слабост на мускулатурата, хипотрофия, миозити, други миопатии и невропатия, до невъзможност да се движат сами.

В ръководството е препоръчано приложение на двойна антибиотична терапия, като задължително се включва макролид (най-често азитромицин), като последният е със спорен имунмодулаторен ефект. При оценката полза/риск трябва да се отчетат страничните ефекти- тежки кандидиази, клостридиум дефиците асоцииран псевдомембранозен колит. Диарията води до тежка дехидратацията и диселетролитемия, което може да влоши състоянието към тежка форма и усложнения. Трябва да има ясно формулирана констелация (клинична и лабораторна), като показание за включване на антибиотик и то широкоспектърен при емпиричната терапия, но не и тежката артилерия като първи избор - меропенем. При тежка и критична форма и високи стойности на интерлевкин-6 е удачна комбинацията антикоагулант-дексаметазон (кортикостероид) и Тоцилизумаб.

Даниела Петрова

Лечения, разрешени в Европейския съюз (ЕС) за лечение на COVID-19, след оценка от Европейската агенция по лекарствата (ЕМА)*

Лечение	Статус/производител	Пояснения
Kineret (anakinra)	Издадено разрешение за употреба: 17.12.2021 <i>Orphan Biovitrum AB (publ)</i>	ЕМА препоръчва разширяване на показанията за Kineret (anakinra), за да включи лечение на COVID-19 при възрастни пациенти с пневмония, изискваща допълнителна кислородотерапия с нисък или висок дебит и които са изложени на риск от развитие на тежка дихателна недостатъчност, който се определя от кръвните нива на протеин, наречен suPAR (рецептор за разтворим урокиназен плазминогенен активатор) от най-малко 6 ng на ml. Kineret е имunosупресор разрешен в ЕС за лечение на различни възпалителни състояния (ревматоиден артрит, криопирин-асоциирани периодични синдроми (CAPS), фамилна средиземноморска треска, болест на Стил). При пациенти с COVID-19 се счита, че лекарството намалява възпалението, свързано с COVID-19 и по този начин намалява увреждането на долните дихателни пътища, предотвратявайки развитието на тежка дихателна недостатъчност. С издаденото от ЕМА разрешение за разширяване на индикациите вече може да бъде използван при COVID-19 в целия ЕС.
Regkirona (regdanvimab)	Издадено разрешение за употреба: 12.11.2021 <i>Celltrion Healthcare Hungary Kft.</i>	Използва се за лечение на COVID-19 при възрастни, които не се нуждаят от допълнителна кислородотерапия и които са изложени на повишен риск заболяването им да стане тежко.
RoActemra (tocilizumab)	Издадено разрешение за употреба с индикация COVID-19: 07.12.2021 <i>Roche Registration GmbH</i>	ЕМА препоръчва разширяване на показанията на RoActemra, за да включи лечението на възрастни с COVID-19, които получават системно лечение с кортикостероиди и изискват допълнителна кислородотерапия или механична вентилация. Лекарството вече е одобрено в ЕС за лечение

Лечение	Статус/производител	Пояснения
		на възпалителни състояния (ревматоиден артрит, системен ювенилен идиопатичен артрит, ювенилен идиопатичен полиартрит, гигантоклетъчен артериит и синдром на освобождаване на цитокини (CRS).
Ronapreve (casirivimab / imdevimab)	Издадено разрешение за употреба: 12.11.2021 <i>Roche Registration GmbH</i> <i>и</i> <i>Regeneron</i> <i>Pharmaceuticals Inc.</i>	Предназначен за лечение на COVID-19 при възрастни и юноши от 12-годишна възраст, които не се нуждаят от допълнителна кислородотерапия и които са изложени на повишен риск от прогресиране до тежък COVID-19, както и за превенция на COVID-19 при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години.
Veklury (remdesivir)	Издадено условно разрешение за употреба: 03.07.2020 <i>Gilead Sciences Ireland</i> <i>UC</i>	Антивирусно средство, използвано за лечение на COVID-19. Използва се при възрастни и юноши (на възраст от 12 години и с тегло най-малко 40 килограма) с пневмония, изискваща допълнителна кислородотерапия с нисък или висок дебит или друга неинвазивна вентилация в началото на лечението. Лекарството може да се използва и при възрастни, които не се нуждаят от допълнителен кислород и които са изложени на повишен риск от развитие на тежък COVID-19.
Xevudy (sotrovimab)	Издадено разрешение за употреба: 17.12.2021 <i>GlaxoSmithKline Trading</i> <i>Services Limited,</i> <i>съвместно с</i> <i>Vir Biotechnology</i>	Разрешен за лечение на COVID-19 при възрастни и юноши (на възраст от 12 години и с тегло най-малко 40 килограма), които не се нуждаят от допълнителна кислородотерапия и които са изложени на повишен риск от влошаване на заболяването.

* Данните са компилирани от сайтове на ЕМА.

Изготвил:

Проф. З.Каменов