

До Д-р Стойчо Кацаров,
Министър на здравеопазването
На Република България

Относно базираната на доказателства фармакотерапия на хоспитализирани пациенти с Covid-19 с remdesivir.

Уважаеми г-н Министър,

Нуклеотидният аналог remdesivir е широкоспектърен противовирусен препарат, потискащ активността на РНК-зависимата-РНК-полимераза и показващ инхибираща активност спрямо SARS-CoV-2 в наномоларни концентрации. В клиничните проучвания, обаче, няма достоверни доказателства за противовирусна активност при болни с COVID-19, като следва да се има предвид, че те са провеждани при хоспитализирани пациенти, които нерядко попадат в болничното заведение и биват рекрутирани в съответните проучвания след повече от 10 дни от изявата на симптомите. Характерната имунопатология на COVID-19 може да обясни тези данни. Началната фаза на интензивна репликация на вируса прогресира до дихателна недостатъчност на 8–9 ден при тежки инфекции, дължащи се на възпалителния отговор на гостоприемника. Въпреки че SARS-CoV-2 все още се открива по време на хипервъзпалителната фаза, вирусният товар тази фаза е много по-нисък отколкото през първата седмица на заболяването, което прави приложението на средствата, потискащи вирусната репликация нерационално. Потискането на възпалителния процес с кортикостероиди е доказано ефикасно при намаляване на смъртността в проучването RECOVERY, с най-голяма полза сред тези, изискващи механична вентилация.

Тази естествена еволюция на заболяването предполага много тесен времеви прозорец от възможности за прилагане на противовирусни лекарства, преди да настъпи фулминантно възпаление. В проучването на C3O SOLIDARITY е установена тенденция към намалена смъртност с remdesivir сред пациенти, които се нуждаят от ниско или високо поточно подаване на кислород при стартиране на лечението, но не и сред тези, които при включването са се нуждаели от механична вентилация. Подгруповият анализ при изпитването АСТТ-14, показва, че при пациентите които се нуждаят от подаване на кислород, но не и с високо-поточни устройства или вентилационна подкрепа, remdesivir демонстрира значими ползи по отношение на смъртността (4,0% в групата с remdesivir срещу 12,7% в контролната група). Следва да се има предвид обаче, че при проучването АСТТ-14 основната крайна точка е времето за клинично възстановяване, определено като изписване от болница или продължително хоспитализиране без нужда от допълнителен кислород или текуща медицинска помощ. Средното време за възстановяване показва редукция от 15 дни при плацебо рамото, до 10 дни за тези, на които е прилаган remdesivir. При това подгруповият анализ показва, че статистически значимото повлияване на първичната крайна точка е установено само при пациентите, на които медикаментът е прилаган до 10 дни или по-малко от началото на симптомите. Аналогично, в рамките на преждевременно прекратеното проучване на remdesivir в Китай, пациентите с COVID-19 и продължителност на симптомите 10 дни или по-малко, които са лекувани с remdesivir, се подобряват клинично по-бързо от тези, които са получавали плацебо.

В обобщение на клиничните данни, в сравнение със стандартните грижи, remdesivir вероятно намалява леталитета на 28 ден при хоспитализирани пациенти, които не се нуждаят от апаратна вентилация (като абсолютния ефект е 22 по-малко смъртни случая на 1000 пациенти; на базата на 6400

пациенти в 5 проучвания) и вероятно увеличава смъртността на 28 ден при пациенти, които се нуждаят от вентилация (50 смъртни случая повече на 1000 лекувани пациенти - RR 1,20 CI 95% 0,98 до 1,47; 1004 пациенти в 3 проучвания).

Remdesivir може да намали времето за възстановяване с няколко дни (HR 1,24, 95% CI 1,08 до 1,42; 1643 пациенти в 2 проучвания) и времето за леко подобрене (HR 1,17, 95% CI 1,00 до 1,38; 810 пациенти в 2 проучвания).

На тази основа, независимо от важният пробив, който представлява регистрирането и въвеждането в употреба на remdesivir, като първото противовирусно средство с индикация COVID-19, това лекарство е асоциирано с клинични ползи само при дефинирана субпопулация от пациенти и то несъмнено само в кратък времеви прозорец. Прилагането на remdesivir, без отчитане на статуса на пациента и особено при пренебрегване на естествения ход на болестта, е нерационално, като следва да се има предвид, че извън групите, при които се очакват ползи от лечението, в някои случаи съотношението полза риск не е положително. Remdesivir е потенциално хепато- и нефроотоксичен, а отскоро в продуктовата литература е добавен и рискът от брадикардия като присъщ страничен ефект от терапията. Така ролята на remdesivir в базираното на доказателства лечение на COVID-19 в момента би следвало да бъде ограничена до хоспитализираните пациенти с висок риск от хипервъзпаление и прогресия до тежка форма, които са диагностицирани рано по време на заболяване (≤ 10 дни) и изискват суплементиране с кислород (но не и апаратна вентилация). В тази популация remdesivir съкращава времето за възстановяване и намалява риска от прогресия, а според подгруповите анализи на наличните проучвания вероятно има макар и маргинален ефект върху смъртността. За пациентите с лека или умерено тежък COVID-19 и без нужда от респираторна подкрепа, remdesivir не предлага значителна полза, а при пациентите на апаратна вентилация има дори неблагоприятно повлияване по отношение на някои от критично важните крайни точки. Свърхупотребата на медикамента извън формулираните, базирани на доказателствата препоръки, носи не само негативни икономически последици, но реално създава предпоставки за лишаване на популацията, която би имала ползи от лечението, от достъп до remdesivir, при същевременно прилагане на лекарството при пациенти, при които рискът от странични ефекти е по-голям от очакваните ползи.

София, 31.08.2021 г.

С уважение,

Проф. Георги Момаков, дфн
Председател на УС на Българското
научно дружество по фармация
Р-тел на Катедра по фармакология,
фармакотерапия и токсикология,
Фарм. факултет при МУ-София