

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО  
**НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТЪР  
 ПО ЗАРАЗНИ И ПАРАЗИТНИ БОЛЕСТИ**

КООРДИНИРАЩА КОМПЕТЕНТНА ИНСТИТУЦИЯ НА  
 ЕВРОПЕЙСКИ ЦЕНТЪР ПО КОНТРОЛ НА БОЛЕСТИТЕ

София 1504, Бул. Янко Сакъзов 26  
 ДИРЕКТОР: 02/ 944 28 75; [director@ncipd.org](mailto:director@ncipd.org)  
 ЦЕНТРАЛА: 02/ 944 69 99  
 ФАКС: 02/ 943 30 75



MINISTRY OF HEALTH  
**NATIONAL CENTRE  
 OF INFECTIOUS AND PARASITIC DISEASES**

COORDINATING COMPETENT BODY OF ECDC

BULGARIA, 1504 Sofia, 26 Yanko Sakazov Blvd.  
 DIRECTOR: +359 2 944 28 75; [director@ncipd.org](mailto:director@ncipd.org)  
 TELEPHONE EXCHANGE: +359 2 944 69 99  
 FAX: +359 2 943 30 75

Изх. № 1000–14/ 10.01.2022 г.

**ДО ПРОФ. А. СЕРБЕЗОВА  
 МИНИСТЪР НА  
 ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО**

**УВАЖАЕМА ПРОФ. СЕРБЕЗОВА,**

В отговор на Ваше писмо с изх. № 61-00-6/06.01.2022 г. относно изготвяне на актуализирани препоръки за терапевтично поведение за пациенти със седно тежко и тежко протичане на корованирусна инфекция, след консултации с членовете на експертния съвет по Вирусология, като негов главен координатор изразявам общото становище на съвета по отношение на антивирусните препарати.

Широк спектър препарати с антивирусно действие са тествани по отношение на SARS-CoV-2, причинител на COVID-19: oseltamivir, favipiravir, umifenovir, lopinavir, remdesivir, hydroxychloroquine, chloroquine, ivermectin и др. Те инхибират вирусното размножение и предотвратяват цитокиновата буря – основната причина за смърт при пациенти с COVID-19. Показват по-добър ефект, когато се прилагат в ранния стадий на инфекцията с SARS-CoV-2. Препаратите с противовъзпалително действие инхибират увреждането на белодробната тъкан и мултиорганната дисфункция. Комбинацията от антивирусни препарати с различен механизъм на действие, както с медикаменти с противовъзпалително или имуномодулиращо действие показва обещаващи синергични ефекти.

**ПРЕПАРАТИ С АНТИВИРУСНО ИЛИ ИМУНОМОДУЛИРАЩО ДЕЙСТВИЕ**

**Remdesevir** – разработен е от компанията Gilead Sciences и е антивирусен препарат с широк спектър на активност по отношение на различни РНК вируси (Ebola, RSV и др.). Той се свързва с вирусната полимераза (RdRp) и като аденозинов нуклеотиден аналог терминира удължаването на веригата РНК на SARS-CoV-2. Одобрен е от FDA в САЩ на 01.05.2020 г. за лечение на хоспитализирани пациенти с тежка форма на COVID-19, които са с ниска сатурация на кислород. На 28.08.2020 г. получава лиценз от FDA за лечение на пациенти с не-тежък COVID-19. Международно клинично проучване (Solidarity trial), организирано от СЗО, не открива значителен ефект от прилагане на препарата върху смъртността от COVID-19. Рандомизирано плацебо-контролирано проучване PINETREE, което включва нехоспитализирани пациенти с висок риск от прогресиране на заболяването обаче установява значително редуциране на хоспитализациите и смъртността при

**Lopinavir/Ritonavir** и **Darunavir** – протеазни инхибитори, разработени и използвани за лечение на инфекция с HIV. Проучени са и за лечение на COVID-19. При пациенти с COVID-19 в САЩ комбинацията Lopinavir/Ritonavir се прилага по 400 mg /100 mg два пъти дневно в продължение на 10-14 дни. Използването на препаратите е съпроводено с гастроинтестинални симптоми (гадене, диария) и хепатотоксичност. Според резултатите от Solidarity Trial, публикувани на 15.10.2020 г., Lopinavir/Ritonavir имат малък или липсващ ефект върху смъртността, необходимостта от механична вентилация и продължителността на болничното лечение при хоспитализирани пациенти.

**Baricitinib**, tofacitinib, upadacitinib, fedratinib и ruxolitinib са селективни инхибитори на Janus kinase (JAK) с известен противовъзпалителен профил при пациенти с аутоимунни заболявания. Използвани са при лечение на ревматоиден артрит и други възпалителни заболявания. Инхибират различни цитокини, участващи в патогенезата на COVID-19. Baricitinib е одобрен в САЩ за лечение на хоспитализирани пациенти на възраст  $\geq 2$  год., които получават системни кортикостероиди, изискват допълнителен  $O_2$ , неинвазивна или инвазивна механична вентилация. Прилага се per os. В клинично проучване от фаза III показва силен ефект в редуцията на смъртността, както и синергични ефекти с remdesivir и dexamethasone. Tofacitinib се използва като алтернатива на Baricitinib.

**Tocilizumab** и **sarilumab** – рекомбинантни хуманизирани моноклонални антитела, блокиращи рецептора за интерлевкин IL-6. Одобрени са в САЩ при пациенти, изискващи механична вентилация или ЕСМО. Прилагат се IV в комбинация с dexamethasone или други кортикостероиди. **Sarilumab** се използва като алтернатива на Tocilizumab, когато последният не е наличен. Съществуват противоположни данни относно способността на Tocilizumab да намалява тежестта на цитокиновия синдром при COVID-19 и свързаната с него смъртност. Прилагане на Tocilizumab в началния период на цитокиновия синдром, преди възникване на необходимостта от интензивно лечение, редуцира смъртността. Пациентите, използващи този препарат имат по-кратък престой в болница и по-кратко изискване за терапия с  $O_2$ . Сходно действие имат моноклоналните антитела за лечение на COVID-19: Anakinra, Etanercept, Mavrilimumab и Bevacizumab, чиито мишени са цитокините IL-1R, TNF $\alpha$ , GM-CSF и VEGF, съответно.

**Моноклонални антитела (MA)**, специфични за S протеина на SARS-CoV-2 - Това са едни от най-обещаващите опции за лечение и превенция на COVID-19. В САЩ препоръчани за лечение на COVID-19 са комбинациите от MA bamlanivimab/etesevimab и casirivimab/imdevimab, както и sotrovimab монотерапия. Първите две комбинации са одобрени и за постекспозиционна профилактика на COVID-19 при високо рискови лица. Мишена за тези препарати е рецептор-свързващият домейн (RBD) на S протеина. N-терминалният домейн (NTD) е мишена за неутрализиращото MA 4A8. Комбинацията от двата типа MA би могла да избегне ефекта на мутации, възникващи в участъците на свързване на MA с вируса. В САЩ одобрените препарати са показани за лечение на лек и умерено тежък COVID-19 при нехоспитализирани възрастни пациенти и деца с лабораторно потвърдена инфекция с SARS-CoV-2, при които има риск от прогресиране до тежки форми на заболяване и/или хоспитализация. Прилагат се като IV инфузии, а casirivimab/imdevimab

може да се прилага и като подкожни инжекции. В Европейския съюз одобрени от ЕМА са МА bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, bamlanivimab монотерапия, regdanvimab и sotrovimab. Препаратите са показани за лечение на възрастни пациенти, които не изискват  $O_2$  терапия и при които има риск от прогресиране до тежки форми и/или хоспитализация. Клинични проучвания показват, че неутрализиращите МА редуцират вирусния товар и клиничните последици от инфекцията. Пациентите, лекувани с МА, имат по-нисък риск от хоспитализация в сравнение с пациентите, получили плацебо. Вариантът *Delta (B.1.617.2)* на SARS-CoV-2 запазва своята *in vitro* чувствителност към всички одобрени МА. Вариантът *Omicron (B.1.1.529)* съдържа мутации в участъците на свързване на някои МА и вероятно има значително понижена чувствителност към МА bamlanivimab/etesevimab и casirivimab/imdevimab. Sotrovimab запазва своята активност по отношение на *Omicron*.

**Camostat Mesylate** и **Nafamostat** - инхибитори на тип II transmembrane serine protease (TMSPSS2) – ензим, участващ в проникването на вируса в клетката. Camostat Mesylate е използван в Япония за лечение на панкреатит. FDA в САЩ одобри препарата Nafamostat Mesylate, който инхибира проникването на SARS-CoV-2 в клетките с по-голяма ефективност в сравнение с Camostat Mesylate.

**Interferon alpha** – синтезира се от организма в отговор на вирусна инфекция. Има изразено антивирусно действие. Като рекомбинантен Interferon alpha се използва за лечение на COVID-19 в Русия (15000-18000 IU на ден в комбинация с Hydroxychloroquine). Китай (5 млн IU два пъти дневно) и др. страни.

10.01.2022 г.

С уваж

**ПРОФ. Д-РИБА ХРИСТОВА, ДМН**  
Координатор на Експертния съвет по Вирусология