

**SARS-CoV-2 – ФАРМАКОТЕРАПИЯ И БИОЛОГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ**Р. Чернева<sup>1</sup>, Ж. Чернева<sup>2</sup><sup>1</sup>Специализирана болница за активно лечение на белодробни болести "Св. София" – София<sup>2</sup>Кардиологична клиника, Медицински институт на МВР – София**SARS-CoV-2 – PHARMACOTHERAPY AND BIOLOGICAL TREATMENT**R. Cherneva<sup>1</sup>, Zh. Cherneva<sup>2</sup><sup>1</sup>University Hospital for Respiratory Diseases "Sv. Sophia" – Sofia<sup>2</sup>Clinic of Cardiology, Medical Institute of the Ministry of Interior – Sofia

**Резюме.** COVID-19 е заболяване, причинено от вируса SARS-CoV-2, което се проявява с фебрилитет, възпаление на горните дихателни пътища и може да прогресира до пневмония и дихателна недостатъчност. Предизвиква се от вирусен причинител, непознат за вродения или придобития имунитет, и води до последователност от сложни имунологични реакции. Липсата на ефективна терапия, голямата заболяемост и натискът върху здравната система превръщат лечението на COVID-19 в предизвикателство за фармацевтичната индустрия и биоинженерството. Има множество клинични проучвания на различни фармацевтични и биологични средства за лечение. Обзорът представя тези (одобрени или във фаза на клинично проучване), които дават обещаващи резултати.

**Ключови думи:** SARS-CoV-2, фармакотерапия, биоинженерство, лечение/превенция

**Abstract.** COVID-19 or the disease caused by the SARS-CoV-2 virus frequently presents as a febrile respiratory illness that may progress to pneumonia and respiratory failure. It is caused by an unknown agent that is met for the first time by the innate and adaptive immunity of the infected host and is associated by a complex immunopathological response. The lack of effective therapy and the tremendous burden on the healthcare system, which is caused by it, makes it a challenge for both pharmacotherapy and bioengineering. There is a huge database of clinical trials of various pharmacotherapeutic and biological approaches. The review presents the most significant agents that have been approved or are still under consideration, since they are promising for effective treatment/prevention of the disease.

**Key words:** SARS-CoV-2, pharmacotherapy, bioengineering, treatment/prevention

**ПРОТИВОВИРУСНИ МЕДИКАМЕНТИ**

Ползата от противовирусни средства е представена от две големи проучвания: 1) RECOVERY (рандомизирано проучване относно COVID-19 терапия) и 2) АСТТ-1 (Adaptive Covid-19 Treatment Trial – проучване относно адаптивна COVID-19 терапия). Обсъдена е клиничната полза от ремдесивир, лопинавир-ритонавир и хидроксихлорокин, както и нови противовирусни средства.

Ремдесивир е одобрен от FDA (през май) и от ЕМА (през юни) тази година [17, 43]. Това решение е взето, ползвайки предварителни резултати от АСТТ-1 [3]. Проучването оценява лечение с ремдесивир в сравнение с плацебо. Това е двойнослепо рандомизирано проучване с интравенозно приложено ремдесивир при хоспитализирани пациенти с COVID-19 със засягане на долните дихателни пътища. Пациентите са получавали рем-

десивир или плацебо в продължение на 10 дни. Първична крайна цел – времето за възстановяване; вторична крайна цел – липса на вероятност за подобрене на 15-и ден, а също така и смъртност.

Изследвани са общо 1063-ма пациенти. Предварителните резултати са от 538 пациенти на терапия с ремдесивир и 521 с плацебо. Данните показват, че пациентите на лечение с ремдесивир са със среден период на възстановяване 11 дни (95% CI 9-12), в сравнение с 15 дни (95% CI 13-19) при тези с плацебо. Ремдесивир превъзхожда плацебото по отношение на намаляване времето на възстановяване при хоспитализирани с COVID-19 пациенти със засягане на долни дихателни пътища. Ползата е не само в броя дни за възстановяване, но и по отношение на общото състояние на пациентите на 15-ия ден (odds ratio, 1.50; 95% CI, 1.18 to 1.91). Ефектът от ремдесивир е най-силно проявен при пациентите, нуждаещи се от кис-

породоление. Сред тях (421 пациенти) шансът за възстановяване е бил 1.47 (95% CI, 1.17-1.84); сред тези, които не са имали нужда от кислород (127 пациенти) – 1.38 (95% CI, 0.94-2.03); сред тези на неинвазивна вентилация или високодебитна (high-flow) кислородотерапия (197 пациенти) – 1.20 (95% CI, 0.79-1.81); пациентите на механична вентилация или екстракорпорална мембранна оксигенация (272 пациенти) – 0.95 (95% CI, 0.64 to 1.42). Средната продължителност на възстановяване при последната група пациенти не може да бъде точно определена, тъй като периодът на проследяване е бил твърде кратък. Статистическият анализ за отчитане на ефекта от първоначалната терапия преди добавянето на ремдесивир по отношение на изхода от заболяването е незначим (1.31; 95% CI, 1.12-1.54; 1017 пациенти). Пациентите, включени през първите 10 дни от появата на симптоматиката, са били с шанс за възстановяване – 1.28 (95% CI, 1.05-1.57; 664 пациенти), подобен на тези с клинична проява с давност над 10 дни – 1.38 (95% CI, 1.05-1.81; 380 пациенти).

**Първична крайна цел** от ACCT1 проучването показва, че ползата от ремдесивир не е доказана при леки и умерени по тежест случаи с COVID-19 инфекция: времето за възстановяване е било 5 дни както при ремдесивир, така и при плацебо; при тежките случаи – 12 дни за групата с ремдесивир и 18 дни за плацебо-групата. Пациентите на механична вентилация или екстракорпорална мембранна оксигенация ЕСМО (extracorporeal membrane oxygenation) изискват по-дълго проследяване – 28 дни.

**Вторична крайна цел:** Вероятността за подобрене на 15-ия ден е по-голяма в групата с ремдесивир в сравнение с плацебо-групата (шанс за подобрене, 1.50; 95% CI, 1.18-1.91;  $P = 0.001$ ; 844 пациенти). Смъртността е била по-ниска в групата с ремдесивир в сравнение с групата с плацебо, но разликата не е значима (риск от смърт, 0.70; 95% CI, 0.47-1.04; 1059 пациенти). Методът на Kaplan-Meier оценява смъртността на 14-ия ден – 7.1% в групата с ремдесивир и 11.9% в плацебо-групата. Вторичната крайна цел (подобрене или смъртност) изисква по-дълго проследяване – 28 дни.

**Недостатъци на проучването:** Резултатите относно пациентите, неполучаващи кислород или кислород с висок дебит, или екстракорпорална мембранна оксигенация, трябва да бъдат интерпретирани внимателно поради малкия им брой и широките доверителни интервали.

## Изводи

- Резултатите от клиничните проучвания за значението на ремдесивир относно смъртността все още се изчакват.
- Ремдесивир подобрява клиничния изход при тежки случаи на COVID-19
- 5-дневно лечение е достатъчно при повечето пациенти
- 10-дневно лечение е от полза при болни на механична вентилация.
- Не е доказана ползата от стандартно самостоятелно лечение с ремдесивир.

## Лопинавир-ритонавир

Проучването RECOVERY представя ползата от лечението с лопинавир-ритонавир [36]. То включва 1596 пациенти на терапия с лопинавир-ритонавир и 3376 пациенти на стандартна терапия. Четири процента от пациентите са били на механична вентилация; 70% само на кислород и 26% не са имали нужда от вентилаторна терапия. Не е установена съществена разлика по отношение на първичната крайна цел – 28-дневна смъртност – 22.1% при терапия с лопинавир/ритонавир срещу 21.3% на обичайна терапия. Липсва разлика и по отношение на риска от механична вентилация или продължителността на хоспитализацията. Резултатите от проучването RECOVERY са достатъчно убедителни и показват липсата на полза от лопинавир-ритонавир по отношение на смъртността при COVID-19 пациенти; малкият брой пациенти на механична вентилация не позволява да се направят изводи при тази група.

## Изводи

- Лопинавир/ритонавир не показват клинична полза.

## Хидроксихлорокин

Клиничната полза от хлорокина също е представена в проучването RECOVERY [37]. Данните са получени от 1542-ма пациенти на хлорокин и 3132-ма на стандартна терапия. Не е установена значима разлика по отношение на първичната крайна цел – 28-дневна смъртност (25.7% на терапия с хидроксихлорокин срещу 23.5% на обичайна терапия). Липсват данни за клинично подобрене по време на болничния престой. Резултатите от проучването RECOVERY определено отричат ползата от хидроксихлорокина по отношение на смъртността при тежки случаи на COVID-19. Данните са подкрепени от голямо системно проучване и метаанализ [18].

### Изводи

- Хидроксихлорокин не показва клинични ползи.

### НОВИ ПРОТИВОВИРУСНИ СРЕДСТВА

Много противовирусни средства са включени в клинични проучвания и се изчакват резултати относно тяхната клинична полза. Голяма част от тях обаче не са показани като самостоятелно стандартно лечение.

### Изводи

Новите противовирусни средства вероятно няма да бъдат използвани като стандартна самостоятелна терапия.

Проучването RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 therapy – рандомизирано изследване на терапията при COVID-19) описва важните групи противовъзпалителни средства: дексаметазон и anti-IL-6. RECOVERY е най-голямото рандомизирано контролирано проучване на лекарства, включващо повече от 15% от всички хоспитализирани пациенти с COVID-19 във Великобритания. На фона на стандартното лечение с кислород са налице шест различни рамена на проучването, при които се ползва: дексаметазон, ритонавир/лопинавир, тоцилизумаб, азитромицин, хлорокин, реконвалесцентна плазма [35].

### Дексаметазон

Проучването с дексаметазон е проведено въпреки известните противоречия относно кортикостероидната терапия при пациенти с остър респираторен дистрес. То донякъде отговаря на важните въпроси, свързани с правилната доза, подходящото време на приложение и фенотипа на пациента, при когото трябва да се включи дексаметазон. 2104 пациенти са получили 6 mg дексаметазон веднъж дневно (p.o./i.v.), като резултатите са сравнени с 4321 пациенти, получаващи само кислородолечение. Първична крайна цел е била 28-дневната смъртност; вторична крайна цел – времето, необходимо за дехоспитализация при пациенти, които не са били на инвазивна вентилация (включително и екстракорпорално кръвообращение) или са починали. Участниците в проучването са били на средна възраст 66.1 години; 36% – женски пол. 56% са били с поне едно съпътстващо заболяване: захарен диабет – 24%; сърдечно заболяване – 27%; хронична обструктивна

белодробна болест – 21%; 16% са били на инвазивна механична вентилация или екстракорпорално кръвообращение при рандомизирането, докато 60% са били само на кислородолечение (със или без неинвазивна вентилация); 24% не са получавали кислород или друг тип вентилаторна терапия. При стандартно лечение 28-дневната смъртност е била най-висока при пациентите на вентилация – 41%, последвана от тази на пациентите на кислородолечение (25%) и най-ниска – при пациенти без респираторно подпомагане (13%).

**Първична крайна цел:** Дексаметазон намалява смъртността с 35% при пациентите на вентилация, RR – 0.65 [95% CI 0.48-0.88] и с 20% при тези на кислородолечение, RR – 0.80 [95% CI 0.67-0.96]. Не е установена полза при пациентите, които не са били показани за кислород или друг тип вентилаторна терапия, RR – 1.22 [95% CI 0.86-1.75]. Общото намаление на 28-дневната смъртност е било 17%. Най-голяма клинична полза е налице при пациентите на механична вентилация. Не е установена такава за пациентите, които не са показани за кислородолечение. Болните с по-голяма давност на симптомите са имали по-голяма полза по отношение на смъртността. Дексаметазонът е свързан с намаление на 28-дневната смъртност сред пациентите със симптоматика повече от 7 дни, а не сред тези с по-скорошна клинична изява на заболяването.

**Вторична крайна цел:** Дексаметазонът се свързва с по-кратък болничен престой в сравнение с обичайния (средно 12 дни срещу 13 дни) и по-голяма вероятност за изписване през първите 28 дни (1.11 [95% CI 1.04 to 1.19];  $p = 0.002$ ). Ползата е най-голяма сред пациентите на инвазивна механична вентилация от самото начало. При пациентите, които не са били на инвазивна вентилация и са получавали дексаметазон, честотата на прогресиране на заболяването е по-ниска в сравнение с тези, които не са получавали дексаметазон [35].

### Изводи

- Дексаметазон 6 mg веднъж дневно за 10 дни намалява 28-дневната смъртност при пациенти с COVID-19, които са на инвазивна механична вентилация или кислородолечение (ако сатурацията при обикновени условия е 92-94%).

- Не е установена полза (възможна е и вреда) при пациенти, които не са показани за кислородолечение.

### **Блокиране на възпалителните цитокини и инхибиране на техните механизми на действие**

За разлика от кортикостероидите, блокирането на специфични цитокини и техните механизми не води до имunosупресия. То улеснява някои възпалителни отговори, без да нарушава способността на заразения да изчисти SARS-CoV-2 вируса. IL-6 е идентифициран като първичен проинфламаторен маркер при COVID-19 и представлява важен терапевтичен таргет. Tocilizumab е рекомбинантно моноклонално антитяло (mAb), което блокира както мембранно свързаната, така и разтворимата форма на IL-6 рецептора (IL-6R). При пациенти с тежък COVID-19, интравенозната и подкожната апликация на tocilizumab води до намаляване на честотата на инвазивната механична вентилация и смъртността, нормализиране на телесната температура, броя на лимфоцитите и нивата на С-реактивния протеин (CRP) [33].

#### **Тоцилизумаб**

Резултатите от проучването описват ползата, сигурността, фармакодинамиката и фармакокинетиката на tocilizumab (TCZ) при хоспитализирани пациенти с тежка форма на COVID-19 пневмония. Изследвани са общо 450 пациенти. COVACTA е рандомизирано клинично проучване, което не успява да покаже подобряване на клиничната картина. Tocilizumab не намалява смъртността, въпреки че пациентите, лекувани с него, прекарват една седмица по-малко в болнични условия в сравнение с нелекуваните. Недостатъците на проучването, големият брой включващи критерии, хетерогенността на изследваната популация, времето на апликация и последващ анализ ограничават интерпретацията на резултатите [19]. Тези недостатъци са преодолени в проучването RECOVERY TRIAL – SECOND RANDOMISATION. То е проведено при 850 пациенти, получаващи тоцилизумаб, които се влошават през първите 21 дни след включване в проучването. Критериите за участие са по-строги: 1) участниците, рандомизирани в проучването RECOVERY са се влошили в рамките на последните 21 дни; 2) прогресиране на COVID-19 инфекцията, а) сатурация < 92% при нормални условия или нуждаещи се от кислород; б) С-реактивен протеин  $\geq 75$  mg/L [36].

#### **Изводи**

- Клиничната полза от tocilizumab при хоспитализирани пациенти с тежка форма на COVID-19 инфекция не е доказана.

- Затова са необходими последващи клинични проучвания с по-добър дизайн.

Предварителни проучвания със sarilumab и anti-IL-6R $\alpha$  mAb дават противоречиви резултати, като в някои от тях се показва клинично подобрене, докато при други – не [13, 47]. Тези изследвания подчертават значението на дозата и времето на приложението им. Siltuximab – моноклонално антитяло срещу IL-6, е предварително изследвано при пациенти с COVID-19 и дихателна недостатъчност. Намаляването на серумните нива на CRP и вероятността от смърт са били проследени в рамките еднократно или двукратно приложение на siltuximab [21]. Освен това IL-6 играе важна роля при тази инфекция, като неговото блокиране може да попречи на способността на заразения да изчисти вируса. Необходими са повече проучвания за оптимизиране на дозата, начина и времето на приложение.

#### **Гранулоцит-макрофаг колония-стимулиращ фактор (GM-CSF)**

**Гранулоцит-макрофаг колония-стимулиращ фактор** е цитокин, отговорен за пролиферацията и диференциацията на макрофагите и неутрофилите. Поради струпване на възпалителни клетки в белия дроб и повишаване нивата на GM-CSF при пациенти с тежък COVID-19, GM-CSF е важен терапевтичен таргет. Mavrilimumab – антитяло срещу рецептора за GM-CSF (GMCSFR $\alpha$ ), е показало добри резултати при пациенти с тежка COVID-19 инфекция [12]. Прилагането на три дози lenzilumab, антитяло срещу GM-CSF, показва намаляване нивата на CRP и възпалителните цитокини и повишаване броя на лимфоцитите [41].

#### **IL-1R**

Тригерирането на инфламазома (вътреклетъчен протеинов комплекс, който се активира от бактериални или вирусни частици) води до повишена секреция на IL-1 $\beta$ . Anakinra е моноклонално антитяло, което блокира свързването на IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , като по този начин предотвратява стимулирането на цитокиновата каскада и секрецията на IL-6 [7]. Интравенозното приложение на апакинга в комбинация с други антивирусни медикаменти намалява честотата на прилагане на механична вентилация, нивата CRP и подобрява преживяемостта [6]. Прилагането на апакинга без допълнителни антивирусни медикаменти води до намаляване на фебрилитета и нивата на CRP в рамките на 48 h от приложението [6].

### **TNF- $\alpha$**

Заедно с IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  е проинфламаторен цитокин, който е отговорен за развитието на цитокиновата буря. Антителата срещу TNF- $\alpha$  се прилагат за облекчаване на възпалението при много хронични възпалителни и автоимунни заболявания [34]. Infliximab е моноклонално anti-TNF- $\alpha$  анти тяло, което е с добър ефект при прилагане при деца със синдром на Kawasaki, развил се в хода на COVID-19 [14].

### **Janus kinase-signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT)**

Janus kinase-signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT) е сигнален път, отговорен за проинфламаторната каскада, която се активира при SARS-CoV-2 инфекцията. JAK инхибиторът – ruxolitinib, намира приложение за лечение на хемофагоцитната лимфохистиоцитоза – възпалително заболяване, предизвикано от цитокин-медирано свръхактивиране на имунните клетки. JAK инхибитори са ползвани и за контролиране на възпалението при COVID-19. Baricitinib – специфичен инхибитор на JAK 1 и 2, е с добра ефективност по отношение на клиничната картина при COVID-19. Счита се, че baricitinib блокира навлизането на вируса в клетката [38, 42]. Ruxolitinib е друг инхибитор на JAK 1 и JAK 2, който също е анализиран по отношение на ефективността му да потиска цитокиновата буря при пациенти с тежка COVID-19 инфекция [28]. Прилагането на 5 mg дневно ruxolitinib намалява значимо нивата на проинфламаторни цитокини и възстановяването на лимфопенията. Основен недостатък на тези медикаменти е, че намаляват ендогенната секреция на интерферон. Ненавременното им прилагане може да потисне антивирусната реакция на пациента и способността му да изчисти вируса.

### **Екзогенни интерферони**

Прилагането на интерферони (IFN) е предложено като потенциална терапевтична възможност за преодоляване на способността на вируса да избегне имунния отговор на организма. Подкожното прилагане на I IFN (IFN- $\beta$ -1a) води до намаляване на фебрилитета, ускоряване на вирусното изчистване и подобряване на КТ образа на белите дробове [11]. Употребата им при тежко болни обаче не води до подобряване на преживяемостта [16]. IFN- $\beta$ -1b в комбинация с протеазни инхибитори ускорява изчистването на вируса и потиска секре-

цията на IL-6. Описаните резултати се наблюдават в ранни фази от заболяването, като подчертават необходимостта от едновременно използване на противовирусни медикаменти и интерферони. Ранното приложение на IFN може да допринесе за намаляване на тежестта на заболяването и да подобри клиничния му изход [45].

### **Bamlanivumab**

На 09.11.2020 Food and Drug Administration (FDA) дава извънредно разрешение за употреба – emergency use authorization (EUA), на моноклоналното анти тяло bamlanivumab. Bamlanivumab е рекомбинантно моноклонално IgG1 анти тяло срещу спайк-протеина на SARS-CoV-2. То блокира прикрепването на вируса и влизането му в клетката, като по този начин неутрализира вирусната инфекция. Bamlanivumab е предназначен за лечение на пациенти с позитивен PCR за SARS-CoV-2, които са с лека до умерена по степен на тежест COVID-19 инфекция – при възрастни и деца над 12 години с телесна маса над 40 kg, които са с висок риск за прогресиране на клиничната картина. Към тази група се отнасят пациенти над 65 години и такива с хронични заболявания. Решението на FDA за EUA се основава на предварителни резултати от две независими проучвания (BLAZE – 1/BLAZE – 2). Изследвани са 465 нехоспитализирани пациенти с леко/умерено по тежест на протичане заболяване. От тях 101 са получили 700 mg; 107 – 2,800 mg, и 101 – 7,000 mg; 156 са били тези с плацебо. Пациентите са получили съответните дози в рамките на три дни от позитивирането на PCR теста. Първична крайна цел е промяна във вирусния товар на 11-ия ден след приема на bamlanivumab в сравнение с плацебо. Най-голяма степен на доказателственост за ефективността на bamlanivumab се определя от честотата на хоспитализациите и необходимостта от прием в спешен център на 28-ия ден от началото на лечението. При пациентите с риск от прогресиране на заболяването тя е била 3%, а при тези на плацебо – 10%. 57% от симптоматичните пациенти (от общо 965 участници) са станали безсимптомни на 11-ия ден; подобни са били резултатите при 80% (от 299 участници) от обитателите на домове за социални грижи, като и в двата случая ефективността на медикамента е била статистически значима в сравнение с плацебо. Имало е 4 смъртни случая, регистрирани само в плацебо-групата. Такъв е броят на смъртните случаи и сред обита-

тели на социални домове – 4 в плацебо-групата. В BLAZE 2 са използвани по-високи от обичайните дози 4,2 g (6 пъти повече от одобрената от FDA доза). И двете проучвания доказват значимо намаляване на вирусния товар. При пациентите, получили 2800 mg – 3,4 пъти по-нисък в сравнение с изходните нива (95% ДИ (0.98-0.08; P = 0.02); по-слаб е ефектът при пациентите, получаващи 700 и 7000 mg. В сравнение с плацебо-групата пациентите, получили bamlanivimab, са били с по-малко симптоми още на 2-рия или 6-ия ден в сравнение с плацебо. Тази тенденция за подобряване на клиничната картина е налице и на 11-ия ден, при липса на значима разлика по отношение на честотата на странични реакции. Необходимостта от хоспитализация или честотата на посещение на спешен център е била 1,6 сред пациентите, приемали моноклонално антитяло, и 6,3% сред плацебо-групата. Прогресирането на заболяването е било значително по-често сред пациентите над 65-годишна възраст или при тези с обезитет – 4% и 15%, съответно за групата на лечение и за плацебо-групата. Нито един пациент, получил моноклонално антитяло, не е имал сериозна странична реакция, а честотата на странични реакции е била подобна за двете групи – 22.3% в групата на терапия и 24,5% при плацебо-групата [9].

#### Изводи

Клинична полза от биологичните средства за лечение на COVID-19 е доказана при леки/умерени случаи за bamlanivimab и тежки за tocilizumab.

#### Ивермектин

Ивермектинът е антипаразитно лекарство, одобрено за терапия на онхоцероза и стронголоидоза, като въпреки прилагането му за лечение на различни вирусни инфекции, липсва официално одобрение. Лекарството е с добра поносимост, има известен антивирусен и антиинфламаторен ефект, като инхибира импортин алфа/бета 1 ядрен транспортен белтък. Последният се ползва от много вируси за навлизане през ядрената мембрана и за стартиране на вирусната репликация [1, 48]. Освен това ивермектинът възпрепятства навлизането на SARS-CoV-2, като интерферира свързването на спайк протеина към клетъчната мембрана [29]. Той инхибира репликацията на SARS-CoV-2 в клетъчни култури. Фармакокинетични и фармакодинамични изследвания показват, че антивирусният ефект, наблюдаван *in vitro* условия, се постига при плазмени концентрации,

100 пъти по-големи от одобрените за ползване в клиничната практика [8, 10, 23]. Въпреки че се натрупва в белодробната тъкан, прилаганата в повечето клинични проучвания доза води до натрупване на ивермектин в системната и белодробната тъкан в концентрация около 2  $\mu\text{M}$  – половината от максималната инхибиторна концентрация за SARS-CoV-2 в *in vitro* условия [1, 4]. Ивермектинът показва потенциални противовъзпалителни свойства при някои *in vitro* проучвания [10, 52].

Метаанализ на проведените до ноември 2020 36 клинични проучвания (с общо 10 423 пациенти) с ивермектин показва 82% ефективност. Метаанализът включва 11 изследвания, при които медикаментът е включен в началото на заболяването; 15 при напреднала клинична картина и 10 проучвания с профилактична цел. Ефективността е съответно: 82%; 39% и 90%. При анализиране на данните само от рандомизирани клинични изследвания (18 проучвания с общо 2613 пациенти) ефективността е съответно – 86%, 70% и 99% при пациенти в ранна, късна фаза и за профилактика [25].

#### Изводи

Ивермектинът е с доказана ефективност при пациенти с ранна фаза на SARS-CoV-2, както и като средство за профилактика.

## ДРУГИ ЛЕКАРСТВА И РЕКОНВАЛЕСЦЕНТНА ПЛАЗМА

#### Реконвалесцентна плазма

Използването на реконвалесцентна плазма за лечение на COVID-19 инфекцията е одобрено от FDA през август, 2020 [2]. Резултатите показват, че трансфузията с плазма при пациенти с тежко протичаща COVID-19 инфекция води до подобрене при 9 (36%) от пациентите на 7-и ден и 12 (48%) – на 14-и ден, и не е свързана с клинични усложнения. Тези данни съвпадат с данните на други проучвания, свързани с лечение с плазма при тежки случаи [15, 40, 49, 50]. Въпреки липсата на обещаващи резултати при пациенти с тежка и/или животозастрашаваща COVID-19 инфекция, приложението и ползата от трансфузията на плазма са все още свързани с важни клинични въпроси относно времето на трансфузия, обема плазма, съобразен с BMI на реципиента, най-ниския ефективен титър на донорска плазма; оптималния брой трансфузии; ефекта при ранната фаза на заболяването и влиянието върху смъртността [39].

### Изводи

- Приложението на реконвалесцентна плазма е безопасен подход при пациенти с тежка форма на COVID-19 инфекция.
- Ползата от нейното приложение като стандартно самостоятелно лечение е все още неизяснена.

### Бактериална суперинфекция и антибиотици

Резултатите относно насложената бактериалната инфекция при COVID-19 инфекцията са оскъдни и разнопосочни. Въпреки това при пациенти с COVID-19 се започва емпирична антибиотична терапия при хоспитализацията. Проучването Michigan показва стартиране на ранна емпирична терапия (до два дни) при 56.6% от 1705 хоспитализирани с COVID-19 пациенти, като микробиологично потвърдена бактериална коинфекция е имало само при 3.5% (59/1705) от тях [24]. Резултатите са подобни на тези от изследването в Обединеното кралство, където 3.2% (27/836) от COVID-19 пациентите са с ранно установена бактериална инфекция [51]; в проучване в Ню Йорк установяват, че 3.6% от хоспитализираните с COVID-19 пациенти са с бактериална или гъбична коинфекция [32]. Само при 7.7% от пациентите е проведено микробиологично изследване и посявка на проба, взета от дихателните пътища. Повечето микробиологични резултати са били от изследвания на материал от дихателните пътища, при които не е правена посявка. Като главна причина за това се приема рискът от аерозола, генериран при вземането на пробата (храчка или бронхоалвеоларен лаваж), и фактът, че само малка част (13.1%) от COVID-19 пациентите са имали експекторация. Липсата на надежден материал за тестване и фактът, че само малка част от COVID-19 пациентите имат симптоми на бактериална инфекция, затрудняват клинично оправданото приложение на антибактериална терапия. Нещо повече, цитокиновата буря, а не бактериалният сепсис може да подведе клинициста при част от пациентите, предизвиквайки влошаване на заболяването. Биомаркерите могат да помогнат за различаване на двете заболявания: стойности на прокалцитонин  $< 0.1$  ng имат 98.3% отрицателна предиктивна значимост, като само една трета от пациентите са с такива ниски стойности. Рискът от ненужна антибактериална терапия и ниската честота на потвърдена бактериална коинфекция не оправдават рутинната антибактериална тера-

пия при COVID-19 пациенти, които са без други рискови фактори или белези на бактериална инфекция.

### Изводи

- Налице е ниска честота на ранна (до 48 час) бактериална коинфекция при хоспитализирани COVID-19 пациенти, като липсват данни за съпътстваща гъбична инфекция.
- Антибактериалната терапия, ако е индицирана, трябва да се започне в съответствие с препоръките и да бъде преоценена след 48-72 часа.
- Честотата на вторична бактериална или гъбична инфекция е по-малко проучена.

### Тромботични събития и антикоагулация

Съществуват много данни, че COVID-19 се асоциира с коагулопатия и повишен тромботичен риск. Данни от първата аутопсия в Европа установяват дълбока венозна тромбоза при 58% от пациентите и белодробна емболия при 30%; дифузно алвеоларно засягане при 67% от случаите [26, 46]. Klok et al. откриват 31% тромботични усложнения при 184 от хоспитализираните в интензивни отделения пациенти и потвърждават дълбока венозна тромбоза чрез доплер-сонография при 27%; артериална тромбоза – при 3.7%; белодробен емболизъм – при 81% от случаите. Механизмите за повишен протромботичен риск при COVID-19 са разнопосочни и включват: директна активация на коагулацията от коронавируса; ендотелна дисфункция; повишени нива на фактора на Von Willebrand; системно възпаление; активиране на Toll-like; активиране на тъканния фактор [46]. Повишените плазмени нива на проинфламаторни цитокини и хипоксията могат също директно да активират каскадата на коагулация. Възможно е и индиректно, чрез активиране на имунологичен отговор от антифосфолипидни антитела [20, 26, 30, 32]. Въпреки че липсват рандомизирани проучвания, подобни данни показват необходимостта от антикоагулантна профилактика.

Това се потвърждава от голямо проучване, включващо 4389 хоспитализирани пациенти с COVID-19 [27]. Те са били разделени в три групи: без антикоагулантна терапия – 1530 (34.9%); получаващи профилактична доза – 1959 (44.6%), и терапевтична – 900 (20.5%). При пациентите с профилактична и терапевтична доза рискът от вътреболнична смъртност е по-нисък, съответно (aHR), 0.50; 95% CI (0.45-0.57) и aHR, 0.53; 95% CI (0.45-0.62), в сравнение с тези без антикоагу-

ланти. Профилактичната и терапевтичната доза са свързани с по-нисък риск от интубация в сравнение с терапия без антикоагулация – aHR - 0.72; 95% CI, 0.58-0.89 за профилактичната и aHR, 0.69; 95% CI, 0.51-0.94 за терапевтичната. Не е установена статистически значима разлика относно вътреболничната смъртност или риска от интубация между двете групи пациенти през първите 48 часа от започване на антикоагулацията. Честотата на голямо кървене е била най-висока в групата с терапевтична доза антикоагулант (3.0%); сходна при тези с профилактична доза (1.7%) и без антикоагулация (1.9%). Изследванията потвърждават, че при хоспитализирани пациенти с COVID-19 антикоагулантното лечение е свързано с по-нисък риск от смъртност и от интубация, без статистически значима разлика между профилактичния и терапевтичния режим.

### Изводи

- Хоспитализираните с COVID-19 пациенти са с повишен протромботичен риск.
- Антикоагулацията е оправдана, като се свързва с по-ниска честота на смъртност и необходимост от интубация. Все още съществува съмнение относно необходимостта от профилактична или терапевтична доза на антикоагулант за превенция на тромбози при хоспитализирани COVID-19 пациенти.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За лечението на SARS-CoV-2 инфекцията се прилагат различни групи медикаменти – антивирусни, антибактериални, антиинфламаторни, антикоагуланти, антиагрегантни, биологични. С изключение на дексаметазона и антикоагулантите, за останалите терапевтични средства липсват убедителни данни за намаляване на смъртността.

### Библиография

1. Arévalo AP, Pagotto R, Prfido J et al. Ivermectin reduces coronavirus infection in vivo: a mouse experimental model. bioRxiv. 2020; Preprint. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.02.363242v1>.
2. ATS Statement on Latest COVID-19 Policy Actions: Convalescent Plasma and Testing of Asymptomatic Patients 28-Aug-2020 by American Thoracic Society (ATS).
3. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. N Engl J Med, 2020 May 22. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Epub ahead of print. PMID: 32445440; PMCID: PMC7262788.
4. Bray M, Rayner C, Noel F et al. Ivermectin and COVID-19: a report in antiviral research, widespread interest, an FDA

- warning, two letters to the editor and the authors' responses. Antiviral Res. 2020;178:104805. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32330482>.
5. Cauchois R, Koubi M, Delarbre D et al. Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117 (32), 18951.
  6. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol, 2020, 2 (6), e325-e331.
  7. Cavalli G, Dinarello CA. Anakinra Therapy for Non-cancer Inflammatory Diseases. Front Pharmacol, 2018, 9, 1157.
  8. Chaccour C, Hammann F, Ramon-Garcia S et al. Ivermectin and COVID-19: keeping rigor in times of urgency. Am J Trop Med Hyg, 2020;102(6):1156-1157. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32314704>.
  9. Chen P, Nirula A, Heller B et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med, 2021; 384:229-237.
  10. Ci X, Li H, Yu Q et al. Ivermectin exerts anti-inflammatory effect by downregulating the nuclear transcription factor kappa-B and mitogen-activated protein kinase activation pathway. Fundam Clin Pharmacol, 2009;23(4):449-455. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19453757>.
  11. Dastan F, Nadji SA, Saffaei A et al. P. Subcutaneous administration of interferon beta-1a for COVID-19: A non-controlled prospective trial. Int Immunopharmacol, 2020, 85, 106688-106688.
  12. De Luca G, Cavalli G, Campochiaro C et al. GM-CSF blockade with mavrilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: a single-centre, prospective cohort study. Lancet Rheumatol, 2020, 2 (8), e465-e473.
  13. Della-Torre E, Campochiaro C, Cavalli G et al. Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study. Ann Rheum Dis, 2020, 79, 1277.
  14. Dolinger MT, Person H, Smith R et al. Pediatric Crohn Disease and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and COVID-19 Treated With Infliximab. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2020, 71 (2), 153-155.
  15. Duan K, Liu B, Li C et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients Proc Natl Acad Sci, 2020, 28;117(17):9490-9496.
  16. Estebanez M, Ramirez-Olivencia G, Mata T et al. Clinical evaluation of IFN beta1b in COVID-19 pneumonia: a retrospective study. MedRxiv, 2020, DOI: 10.1101/2020.05.15.20084293.
  17. European Medicines Agency. First COVID-19 treatment recommended for EU authorization. Published June 25, 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/firstcovid-19-treatment-recommended-euauthorisation>.
  18. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud M et al. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect, 2021;27(1):19-27. doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.022.
  19. Furlow B. COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19. Lancet Rheumatol, 2020;2(10):e592. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30313-1.
  20. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. J Clin Virol, 2020;127:104362.
  21. Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D et al. IL-6 signalling pathway inactivation with siltuximab in patients with COVID-19 respiratory failure: an observational cohort study. MedRxiv 2020, DOI: 10.1101/2020.04.01.20048561.



22. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res*, 2019;181:77-83. doi:10.1016/j.thromres.2019.07.013
23. Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol*, 2002;42(10):1122-1133. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12362927>.
24. Hughes S, Troise O, Donaldson H et al. Bacterial and fungal co-infection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect*, 2020;26:1395.
25. Ivermectin is effective for COVID-19: real-time meta analysis of 36 studies. <https://ivmmeta.com/>
26. Klok FA, van der Meer, Arbous MS et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*, 2020; 191: 145-147.
27. Kluge S, Janssens U, Welte T et al. German recommendations for critically ill patients with COVID-19. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2020. doi:10.1007/s00063-020-00689.
28. La Rosee F, Bremer HC, Gehrke I et al. Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in COVID-19 with severe systemic hyperinflammation. *Leukemia*, 2020, 34 (7), 1805-1815.
29. Lehrer S, Rheinstein PH. Ivermectin docks to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain attached to ACE2. *In Vivo*, 2020;34(5):3023-3026. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32871846>.
30. Li H, Liu L, Zhang D et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
31. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E et al. Anticoagulation, Mortality, Bleeding and Pathology Among Patients Hospitalized With COVID-19: A Single Health System Study. *J Am Coll Cardiol*, 2020; DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.041
32. Nori P, Cowman K, Chen V et al. Bacterial and Fungal Co-Infections in COVID-19 Patients Hospitalized During the New York City Pandemic Surge. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2020:1-13. doi: 10.1017/ice.2020.368. Online ahead of print.
33. Ogata A, Tanaka T. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis and other systemic autoimmune diseases: current perspectives and future directions. *Int J Rheumatol*, 2012, 2012, 946048.
34. Palladino MA, Bahjat FR, Theodorakis EA et al. Anti-TNF-alpha therapies: the next generation. *Nat Rev Drug Discovery*, 2003, 2 (9), 736-746.
35. Recovery Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. Preliminary Report. *N Engl J Med*, 2020, 17. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
36. Recovery Collaborative Group, Horby P, Lim WS et al. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy: the Recovery Trial Collaborators' Meetings 20 & 21 April 2020. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30313-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30313-1).
37. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients 4 with COVID-19: Preliminary results from a 5 multi-centre, randomized, controlled trial. Hydroxychloroquine for COVID-19. Preliminary Report.
38. Richardson P, Griffin I, Tucker C et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*, 2020, 395 (10223), e30-e31.
39. Salazar E, Perez K, Ashraf M et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients with Convalescent Plasma. *Am J Pathol*, 2020, 190: 1680-1690.
40. Shen C, Wang Z, Zhao F et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*, 2020; 323(16): 1582-1589.
41. Temesgen Z, Assi M, Vergidis P et al. First Clinical Use of Lenzilumab to Neutralize GM-CSF in Patients with Severe COVID-19 Pneumonia. *MedRxiv* 2020, DOI: 10.1101/2020.06.08.20125369. *ACS Biomaterials Science & Engineering* [pubs.acs.org/journal/abseba](https://pubs.acs.org/journal/abseba) Review <https://dx.doi.org/10.1021/acsbomaterials.0c01287> *ACS Biomater. Sci. Eng.* XXXX, XXX, XXX?XXX R
42. Titanji BK, Farley MM, Mehta A et al. Use of Baricitinib in Patients with Moderate and Severe COVID-19. *Clin Infect Dis*, 2020, ciaa879.
43. US Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) update: FDA issues emergency use authorization for potential COVID-19 treatment. Published May 1, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/pressannouncements/coronavirus-covid-19-update-fdaissues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment>.
44. Vaughn V, Gandhi T, Petty L et al. Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Co-infection in Patients Hospitalized with COVID-19: A Multi-Hospital Cohort Study. *Clin Infect Dis*, 2020 Aug 21;ciaa1239. doi: 10.1093/cid/ciaa1239.
45. Walz L, Cohen AJ, Rebaza AP et al. Janus Kinase-Inhibitor and Type I Interferon Ability to Produce Favorable Clinical Outcomes in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *MedRxiv* 2020, DOI: 10.1101/2020.08.10.20172189.
46. Wichman D, Sperhake J, Lutgehetmann M et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med*, 2020. doi: 10.7326/M20-2003.
47. Xu X, Han M, Li T et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117 (20), 10970.
48. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin alpha/beta1 heterodimer. *Antiviral Res*, 2020;177:104760. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32135219>.
49. Ye M, Fu D, Ren Yi et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China *J Med Virol*, 2020;10.1002/jmv.25882. doi: 10.1002/jmv.25882.
50. Zhang L, Zhai H, Ma S et al. Efficacy of therapeutic plasma exchange in severe COVID-19 patients. *Br J Haematol*, 2020;190(4):e181-e183. doi: 10.1111/bjh.16890.
51. Zhang H, Zhou P, Wei Y et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Intern Med*, 2020. doi:10.7326/M20-0533
52. Zhang X, Song Y, Ci X et al. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res*, 2008;57(11):524-529. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19109745>.

✉ Адрес за кореспонденция:

Радостина Влаева Чернева  
e-mail: [cherneva\\_radost@yahoo.com](mailto:cherneva_radost@yahoo.com)