

**БЕЛГИЙСКИ ПРЕПОРЪКИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С COVID-19 ИНФЕКЦИЯ**

Interim clinical guidance for patients suspected of/confirmed with COVID-19 in Belgium, 19 March, 2020, version 4; Available at:

[https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID19\\_InterimGuidelines\\_Treatment\\_ENG.pdf](https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf)  
(Accessed 28 March, 2020)

Тези препоръки, за разлика от препоръките на СЗО и Китайските препоръки, са строго терапевтично ориентирани. Те стъпват на наличните до момента знания за COVID-19 инфекцията, които са недостатъчни, противоречиви и непрекъснато увеличаващи се. Затова авторите подчертават, че тези препоръки могат да търпят изменения.

COVID-19 е вирусна инфекция, протичаща леко при 80% от заразените, но 20% от заразените развиват пневмония и трябва да бъдат приети в болница, а от тях 5% ще имат нужда от лечение в интензивно отделение. Смъртността варира в отделните възрастови групи и е особено висока при най-възрастната част от населението. Смъртността в пика на епидемията в Ухан е изчислена на 25% от всички приети за болнично лечение.

Тъй като в момента всички лекарства, използвани за лечение на COVID-19 инфекцията, на практика се прилагат „off label” и поради мерки за безопасност, имайки предвид, че всички те имат описани и странични реакции, се препоръчва тези лекарства да се прилагат само в болнична обстановка. Пациентите трябва по възможност да дадат информираното си съгласие за получаване на такъв вид лечение.

Използваните в Белгия лекарства, в допълнение към общото симптоматично лечение, са remdesivir, chloroquine phosphate, hydroxychloroquine (Plaquenil), lopinavir/ritonavir (Kaletra).

За chloroquine phosphate се смята, че директно взаимодейства с ангиотензин-конвертиращ ензим (ACE)-2-рецептора, за hydroxychloroquine е доказано, че намалява концентрацията на вируса в дихателните пътища. От противовирусните медикаменти

се прилага remdesivir – смята се, че може да има ефект върху вирусната полимераза (бел.реф.: разработен е срещу ебола), но се използва като резервно лекарство само при критично болни пациенти с COVID-19 инфекция, най-вече поради твърде малкото налични количества от медикамента по света. За другия противовирусен препарат, lopinavir/ritonavir (Kaletra) (използван в лечението на HIV инфекцията) наскоро бе проведено рандомизирано клинично проучване, в което не се доказва неговата полза при тежко болни пациенти с COVID-19 инфекция. Смята се, че той може да бъде ефективен само, ако лечението с него е започнато до 10-ия ден от появата на симптоматика. И други противовирусни медикаменти са в процес на изпитване, сред които и oseltamivir (Tamiflu).

**ЛЕЧЕБНА СТРАТЕГИЯ В БЕЛГИЯ**

От опита си в лечението на други вирусни инфекции авторите на препоръките изхождат от принципа, че **лечението и при COVID-19 трябва да се започне възможно най-рано след установяване на инфекцията.**

1. Chloroquine – изглежда, препаратът намалява времето на отделяне на вируса и скъсява периода, в който пациентът може да предава инфекцията; дали е ефективно лечебно средство обаче предстои да бъде доказано, като резултатите от клиничните проучвания се очакват с нетърпение. Този препарат дълго време е използван за лечение на малария в доза 25 mg/kg тегло за 3 дена и това се е правело, без да се налага проследяване в болнична среда, тъй като в тази доза препаратът е сравнително безопасен и се дава дори на бременни жени.

Терапевтичният му прозорец обаче е тесен и при високи дневни дози, приемани за по-продължителен период, има риск от поява на аритмия и други странични ефекти. По тази причина лечението на инфектираните с COVID-19 лица трябва да става в болнична обстановка. Според едно проучване hydroxychloroquine (Plaquenil) е дори по-ефективен срещу COVID-19 in vitro, така че могат да се прилагат и по-ниски терапевтични дози от медикамента. В проучване от последните дни се доказва, че hydroxychloroquine намалява значително количеството на вируса в отделения материал от ГДП, сравнено с групата, при която е прилагано само общо симптоматично лечение (контролна група от 16 пациенти) – 30% спрямо 87,5% положителни проби от изследван с PCR методика материал от назофарингеална проба (проучване на Gautret и сътр. от 20 март 2020 г. – „Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial“, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>; **бел.реф.: изследването на материал от ГДП се счита за по-малко информативно, отколкото от ДДП, т.е. назофарингеалните проби могат да дават повече фалшивоотрицателни резултати**). В малка подгрупа пациенти (6 души) е добавен и азитромицин поради насложена бактериална инфекция и в тази група резултатите са дори още по-обещаващи, но поради малкия брой на пациентите не могат да се дадат препоръки това да е основен терапевтичен подход. Освен това, когато двете лекарства се прилагат заедно, има риск от повече странични реакции. Така към момента първо средство на избор в лечението на COVID-19 инфекцията остава hydroxychloroquine.

2. Lopinavir/ritonavir (Kaletra) – в наскоро проведеното рандомизирано проучване препаратът не показва достатъчен терапевтичен ефект; нещо повече, той не намалява и концентрацията на вируса. Установява се по-кратък престой в интензивно отделение на критично болни пациенти с COVID-19

инфекция, при които лечението е започнато рано – до 10-ия ден от поява на симптомите (**бел.реф. – по данни на различни литературни източници влошаването на пациентите става постепенно, като средното време от поява на първите симптоми до изява на диспнея, прием в болница и развитие на остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) е 5-7 дена /по Wang et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China, JAMA, 3 Febr,2020/ и според настоящите препоръки**). Според авторите на настоящите препоръки, прилагането на lopinavir/ritonavir след 10-ия ден от изявата на болестта е **безсмислено**.

3. Remdesivir – изглежда обещаващ медикамент in vitro, но е много трудно достъпен и има твърде много изключващи критерии, които трябва да се познават, преди да се прилага; по тази причина се запазва за най-критично болните пациенти; в момента текат проучвания.

### ДРУГИ (СПОРНИ) МЕДИКАМЕНТИ

#### Кортикостероиди

Не се препоръчва прилагане на кортикостероиди в общия случай при пациентите с COVID-19 (**бел.реф.:** прилагат се в ниски дози при развитие на сепсис и септичен шок по известните правила).

#### АСЕ инхибитори/АРБ

При хоспитализирани пациенти може да се спрат АСЕ-инхибиторите/АРБ и да се заменят с подходящ медикамент (макар да липсват ясни доказателства за вредата от прием на тези медикаменти). В домашни условия тази замяна не се препоръчва.

#### Приложение на НСПВЛ (Ибупрофен)

Да се избягват други температуропонижаващи средства освен парацетамол (макар да липсват ясни доказателства за вредата от НСПВЛС).

### Уточнения в терапевтичния подход

Пациентите в Белгийските препоръки са разделени на суспектни и на потвърдени случаи

#### Суспектни случаи

*Леки и умерени суспектни случаи без прояви на диспнея*, се лекуват симптоматично; за понижаване на температурата да се ползва парацетамол, а НСПВЛ – само при нужда!

*Леки до умерени суспектни случаи С ДИСПНЕЯ или БЕЗ ДИСПНЕЯ, НО попадащи в следните рискови групи:* възраст над 65 години и/или подлежащо хронично заболяване като ХОББ, АХ, захарен диабет, ИБС или пациенти с прояви на обострено хронично заболяване на белия дроб, черния дроб, сърцето, подлежат на обсъждане и преценка за лечение както при доказаните случаи (виж по-долу).

#### Доказани случаи

*Леки и умерени случаи (без нужда от кислородотерапия, без данни за пневмония)* и всички от рисковите групи – лечение с hydroxychloroquine 2 x 400 mg – 1-ви ден, след това 2 x 200 mg още 5 дена; като алтернатива – Chloroquine phosphate 1000 mg при доказване на вируса, след което 500 mg след 12 часа, след което 2 x 300 mg дн. **Проследявайте с ЕКГ всеки ден. Контраиндикации за лечение с hydroxychloroquine** – коригиран QT-интервал > 500 msec; миастения гравис; порфирия; ретинопатия; епилепсия. Бремеността не е противопоказание за лечение!

#### Доказани случаи

*С тежко протичане: пациенти с едно или повече от следните: дихателна чес-*

*тота > 30/мин, O<sub>2</sub>Сат ≤ 93%, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300, белодробните инфилтрати засягат над 50% от белодробното поле в рамките на 24-48 часа – лечение в болница/интензивно отделение – hydroxychloroquine 400 mg при поставяне на диагнозата, 400 mg 12 часа по-късно, след което 2 x 200 mg за още 5 дена (може да се приложи и алтернативната схема с Chloroquine phosphate 1000 mg при доказване на вируса, след което 500 mg след 12 часа, след което 2 x 300 mg дн.); при налични противопоказания за прилагане на тези препарати, да се опита лечение с lopinavir/ritonavir (Kaletra) – 400/100 mg (= 2 табл. от 200/50 mg) 2 x 2 табл. (2 x 400/100 mg) за 14 дена, ако не са изминали още 10 дена от появата на първите симптоми.*

При доказване на бактериална инфекция добавете azithromycin, но при внимателно проследяване на QT-интервала.

Избягвайте прилагането на хинолонови антибиотици (ципрофлоксацин, левофлоксацин и т.н.), тъй като те също удължават QT-интервала.

*Доказани случаи в критично състояние (ОРДС, сепсис, мултиорганна увреда, нарушено съзнание) – лекуват се в интензивно отделение* – в тази най-критична група пациенти се налага механично обдишване, профилактика или лечение на ОРДС, лечение на насложени бактериални инфекции, както и на опортюнистични инфекции (Aspergillus) и др. В процес на изпитване са прилагането на дексаметазон, tocilizumab и др. Основно средство на избор в тази група пациенти е remdesivir, но освен че лекарството не е налично в повечето страни, има и много противопоказания като намалена бъбречна функция (креатининов клирънс под 30 ml/min, петкратно завишени трансaminaзи и др.).

Д-р М. Боянова