

**Протокол на д-р Чавдар Ботев за  
ЛЕЧЕНИЕ НА КОВИД-19  
(20 октомври 2021 г., версия II)**

**(Да се следва само след консултация и под наблюдение на лекар)**

## **ОБЩА ИНФОРМАЦИЯ. ФАЗИ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО**

Лечението на инфекцията, причинена от SARS CoV-2 може да бъде успешно, ако е съобразено с биологията на вируса и данните от патологоанатомичните находки при преболедували пациенти.

Периодите на заболяването, описани по-долу, са условни. За ДЕЛТА варианта, например, инкубационният период най-често е 4 дни, но може да стигне и до 10 дни. Симптомната фаза обикновено е 6 дни (когато се открива вирус в организма), като може да достигне до 15 дни, което означава, че вирус има и по време на цитокиновата буря. При наше наблюдение върху пациент с онкохематологично заболяване, на който след проведена лъчетерапия в областта на фаринкса и приложено лечение с антитела (MABTHERA - които унищожават В-клетките, т.е. не могат да се образуват антитела) вирусът беше наличен повече от три месеца и през цялото това време пациентът бе на болнично лечение, като освен противовирусна терапия, получаваше терапия за цитокиновата буря (антикоагуланти, кортикостероиди).

- 1. Инкубационен период.** Към настоящия момент ДЕЛТА вариантът е доминиращ в България. За него е характерен по-кратък инкубационен период (с три дни по-къс от класическия вариант, който е 7 дни); той се открива в 3000 пъти по-голямо количество (вирусен товар) в горните дихателни пътища. Затова локалният мукозен имунитет, имуноглобулин IgA и Т-клетките са водещи в борбата на организма срещу него.  
При част от заболелите, когато имунитетът е много силен, заболяването може да остане без симптоми и да не се образуват антитела, или да се образуват само вируснеутрализиращи антитела от клас IgA. Наблюдавали сме пациенти, които са с няколко положителни PCR, но без никакви симптоми, като впоследствие не са открити антитела. Това е признак на много добре функционираща имунна система, а не обратното, както много хора си мислят.
- 2. Вирусен (симптомен период).** По време на симптомния период има наличие на непрекъснато намаляващо количество вирус в горните дихателни пътища, като в 5-15% от случаите вирусът навлиза в кръвообращението и засяга различни органи и системи.  
В този период водеща е антивирусната терапия и колкото по-рано се започне, толкова тя е по-ефективна. Особено неблагоприятно се отразява включването на антибиотици, които унищожават чревната флора, защото тя отделя специални биоактивни протеини, с които убива вируса и патогенните бактерии. Така например, при 100% от пациентите, чиято флора в трахеята и белия дроб е изследвана преди интубиране, се откриват патогенни бактерии. Този факт се дължи на много силните антибиотици, приемани от самото начало на заболяването.
- 3. Цитокинен период.** Този период започва обикновено от **седмия ден** на заболяването и е характерен с така наречената цитокинова буря – това е свръхреакция на организма към вирусната инфекция с отделяне на различни медиатори на възпалението. Тук водеща е противовъзпалителната терапия за намаляване на IL-6 и CRP. Много важно е измерването и на следните параметри – LDH, феритин, Д-димер, фибриноген, чернодробни ензими, бъбречни маркери, албумин.

Новообразуваните вируснеутрализиращи антитела най-често се свързват с вирусните частици, които се намират в ендотелните клетки на съдовете.

В тази фаза е възможно да се дават и противовирусни лекарства, ако липсват вируснеутрализиращи антитела, което показва, че вирусът все още може да се размножава. По принцип измерените антитела може да не са вируснеутрализиращи, а да са от друг вид, например, невируснеутрализиращи (при свързване с вируса не го унищожават). Апарати (VITROS 3600) за измерване на вируснеутрализиращи антитела има в Института „Пирогов“ и в УМБАЛ „Свети Георги“ - Пловдив. При тях стойност на имуноглобулин IgG 12 Sco отговаря на титър 320, което е класическият точен начин за определяне на антитела, но практически неприложим в медицинската практика, защото се прави в лаборатория ниво 4. Апаратът за измерване има два показателя: общи вируснеутрализиращи антитела, които включват IgA, IgM и IgG и само IgG, който е основната защита на вътрешните органи. Тест на същите антитела трябва да се направи след ваксинация.

Водещи лекарства в тази фаза са антикоагулантите и кортикостероидите, и специално дексаметазон, който в никакъв случай не трябва да се дава в предходната фаза, защото води до много по-бързо развитие на вируса, тъй като потиска имунната система.

В тази фаза по-късно може да настъпи разрушаване на белодробния паренхим, да започнат процеси на фиброзиране на белия дроб, които да преминат в хепатизация на белия дроб. Тогава е необходимо адекватно подаване на кислород с качествени апарати, адекватна грижа за болния (който може да е в интензивно отделение), прием на не големи дози кортикостероиди. Тъй като в този период албуминът обикновено намалява, неговото количество трябва да се следи и да се поддържа над 40 г/л.

Антикоагулантната терапия е също много важна, като трябва да се има предвид, че коагулацията започва чрез активиране на различните фракции на комплемента и само в някои случаи предизвиква тромбоза. При това активиране може да се наблюдава мултиорганна недостатъчност, тъй като кръвоносни съдове има във всички органи. Най-чувствителни са съдовете на бъбреците, защото са най-тесни, много често се засягат и чернодробните съдове.

#### **4. Период на постковид синдром**

Постковид синдромът може да се наблюдава след подобряване състоянието на болния или след неговото изписване от болница. Той се дължи на това, че не се прилага антикоагулантна терапия, която, особено при по-тежко протичане на заболяването, трябва да се прави в продължение на 3 месеца. От патолого-анатомична гледна точка в органите се натрупва хиалуронан, а в белия дроб се наблюдават фиброзни процеси, водещи до ниска сатурация.

Постковид синдромът може да засегне всички органи и системи и протича със следните симптоми – обща слабост, косопад, ускорен пулс в спокойно състояние, особено при неголеми физически натоварвания, повишаване на артериалното налягане, плексити, радикулити и др. При комплексен подход резултатите от терапията са много добри.

NB! При ваксинирани е много трудно да се прецени фазата на заболяването. Често то започва с клиничната картина на втората фаза, която се характеризира с големи промени в лабораторните изследвания. В такъв случай лечението трябва да започне като лечение за симптомната (втора) фаза.

С особено внимание трябва да се лекуват пациенти над 80 години, при които средната смъртност е около 15%. На хора, под 79 години, смъртността е 1,5%.

Три месеца след ваксиниране с най-силната ваксина – тази на МОДЕРНА - вируснеутрализиращи антитела се откриват много рядко.

<b>Инкубационен период</b> 4 дни преди появата на симптоми	<b>Вирусна или симптомна фаза</b> Първите 6 дни от появата на първите симптоми	<b>Цитокинова фаза</b> 7-ми до 30-ти дни от появата на първите симптоми	<b>Фаза на пост-КОВИД синдром</b> Обикновено 3-4 месеца след приключване на активното лечение
В редки случаи до 15 дни	В 5% от случаите може да достигне 12-15 дни.	Може да достигне протече до 45 дни	Може да продължи до една година след излекуването

Препоръчително е всеки болен да определи сам първия ден от началото на заболяването, за да прецени в коя фаза се намира. Както беше посочено в началото, разделянето на фази е относително, като точната фаза може обективно да се определи с помощта на лабораторни изследвания и тест на вируснеутрализиращите антитела.

#### **А. Профилактика за възрастни**

- (1) Пробиотик BioVi всеки ден – по 1 капсула дневно (100 милиарда лиофилизирани бактерии).
- (2) Бромхексин за 15 дни, 1 месец почивка и отново прием – 3x2 таблетки от 8 мг или 3x1, ако не се понася добре. За пациенти със сърдечни заболявания - 2x1 табл.
- (3) Измерване на витамин Д и корекция, ако е необходимо, с крайна цел 75 наномола/мл.
- (4) Хранителни добавки: селен и цинк (желателно след измерване на серумно ниво)
- (5) При посещение на закрити места с много хора със значителен риск от заразяване (кина, театри, тържества, пътувания и др.) да се ползва Nasaleze - спрей с доказани противовирусни свойства, специално за грип (на базата на прахообразен чесън, който е без мирис)
- (6) Дихателни упражнения и ежедневни разходки, по възможност 10 000 крачки дневно.
- (7) Арония, студенопресован сок 3x50 мл по време на храна (ако трудно се понася, да се разрежда с вода).

#### **Б. Лечение по време на вирусен (симптомен) период**

Изключително важно е пациентите в домашна обстановка, болница и особено интубираните болни да извършват прониинг позата, ако това е възможно. Постава се одеало на пода, застава се на колене, ръцете се поставят на земята и главата опира ръцете, леко се покашля. Целта е белият дроб да се дренира по-добре, защото по гравитация секретите се стичат надолу. Прави се пет пъти дневно по 30 мин. Обикновено след това упражнение се отделят обилни секрети, сатурацията се подобрява и температурата спада.

В детеродна възраст всички жени трябва да правят тест за бременост и да се проверява в листовката на лекарството дали то е подходящо при бременост.

## Диагностика на вируса

Фирмите, производители на антигенни тестове, претендират, че последните имат 98% чувствителност (фалшиво негативни) и специфичност (фалшиво позитивни). За съжаление тяхната реална чувствителност е много по-малка в първите дни на инфекцията, когато е най-важно тя да се установи. Чувствителността на антигенните тестове е много по-малка, отколкото на PCR-тестовете. При поставянето на диагноза в началото на заболяването на значителна група пациенти не е поставена диагнозата КОВИД-19 и те са лекувани за друго. След преболедуване се открива, че те имат антитела, което с 95% вероятност доказва, че са преболедували КОВИД-19. Има риск тези пациенти да бъдат ваксинирани, което може да навреди на тяхното здраве, тъй като самите производители на ваксини препоръчват ваксиниране да се извърши най-рано шест месеца след преболедуване.

Според проучване масово използваните антигенни тестове има 58% достоверност на метода. Съвременни научни публикации сочат, че антигенните тестове са в 20% фалшиво позитивни, 20% фалшиво негативни, тоест, тяхната достоверност е само 57%. Съществуват ПСР апарати, които са много чувствителни и други - с ниска чувствителност. Такава високо чувствителна апаратура има фирмата CO-Diagnostic.

## ПРОТИВОВИРУСНИ ЛЕКАРСТВА И ДОБАВКИ, ДОКАЗАНИ С КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

Водещи лекарства в противовирусната терапия, които могат да се намерят в България или се ползват в чужбина:

**Remdesivir** – много добре познат и достъпен противовирусен продукт за повечето болници в България. Добър ефект с него се получава до десетия ден от заболяването. Дава много тежки странични реакции. Не е подходящ, когато в организма вече няма вирус. След десетия ден може да се дава само ако няма вируснеутрализиращи антитела. При хемато-онкологични и ревматологични пациенти, при които се използва лечение, унищожавашо В-клетките, които произвеждат антитела (Mabtera), може да се използва и в много по-късен период в комбинация с други антивирусни лекарства, като продължителността за приложението му е много по-голяма (15 дни). Много от пациентите оказват натиск върху лекарите да им бъде приложен в неподходящи периоди на заболяването (когато няма вирус) и това може да доведе не до излекуване, а до сериозно увреждане.

**Molnupilavir** - противовирусно лекарство на фирмата MERK. Дава се още при поява на първите симптоми. Използва се при леко и средно-тежко протичащо заболяване. Преминал е фаза 3 на клинични проучвания. Това са таблетки за орално приложение, дозировка - 4 капсули по 200 мг 2 пъти дневно за 5 дни – общо 40 капсули за един курс на лечение. Води до намаляване на смъртността с 50% и до много по-леко протичане на заболяването.

**AREPLEVIR (CORONAVIR)** – създаден на базата на регистриран преди това продукт (ФАВИПИРИНАВИР)

– за пациенти с тегло <75 kg, **1600 mg** (8 таблетки) 2 пъти на първия ден от терапията, след това **600 mg** (3 таблетки) 2 пъти дневно, съответно, от терапията от 2 -ри до 10 -ти ден;

- за пациенти с тегло ≥75 kg, **1800 mg** (9 таблетки) 2 пъти на първия ден от терапията, след това **800 mg** (4 таблетки) 2 пъти дневно, съответно, от терапията от 2 -ри до 10 -ти ден.

Желателно е да се започне максимално рано - още при поява на първите симптоми. Не е подходящ за бременни жени. Проведени са клинични изпитания, които показват 80% намаляване на смъртността.

**ArtemiC Rescue** – хранителна добавка с доказани свойства против коронавируса, изследван до фаза 2 и продължаващи проучвания във фаза 3 - вече като лекарство с името CimetrA. При проучването във фаза 2 в болнична обстановка при леки и средно-тежки случаи, вкл. и при пациенти на кислород, добавката показва 100% ефективност на 15-ия ден, докато в контролната група 24% от пациентите са с усложнения, има и починали. ArtemiC Rescue е регистриран в България (одобрен в цяла Европа) и е ефективно средство за подпомагане на лечение на леки и средно-тежки случаи, така че в контекста на цялостната терапия може да изиграе решаваща роля. Дозировка: 5 впръсквания под езика на 12 часа за два дни (общо 4 впръсквания). Терапията може да започне още при първите симптоми и има много добър ефект.

**ArtemiC Support** – продуктът е много близък до **ArtemiC Rescue** като липсва една от съставките (артемизин). Той е с идентични показания по отношение на симптомната фаза, може да се приема един месец в по-малка доза, Дозировка - два дни по 1 мл (20 капки) под езика. Може да се продължи с 2 пъти по 10 капки още един месец. Със същия продукт под името CimetrA са стартирали клинични проучвания, които са във фаза 3.

## ПРОТИВОВИРУСНИ ЛЕКАРСТВА ТИП АНТИТЕЛА СРЕЩУ КОРОНАВИРУС

1. Антитела, синтезирани изкуствено и наподобяващи тези в реконвалесцентната плазма.

Антителата на фирмата REGENERON – **Imdevimab** и **Casirivimab** (едното антитяло е изкуствено произведено едно от най-активните антитела от реконвалесцентната плазма, второто е изкуствено направено с прототип от хуманизирана плазма на мишки) са препарати с ефективно действие за унищожаване на вируса до седмия ден (най-ефективни в първите три дни от симптомния период). Антителата са две, за да се избегне резистентността на вируса. Прилагат се венозно в домашна обстановка. В късния стадий на заболяването са неефективни. Основното им предназначение е за пациенти, които са с рискови заболявания (наднормено тегло, рак, инсулти и инфаркти и т.н.), за да се блокира рано заболяването и то да не стигне до тежка или терминална фаза. Антителата на REGENERON се прилагат и при болни в критично тежко състояние, при които няма вируснеутрализиращи антитела, т.е. има едновременно вирус и цитокинова фаза.

- Антителата на фирмата ELI LILI – **Bamlanivimab** – FDA спря това лекарство като неефективно при новите щамове на SARS CoV-2 и сега фирмата се бори за регистрация, като търси комбинация с друго моноклонално антитяло.

- Антителата на фирмата GSK – **Sotrovimab** – ефективни при ранно приложение, както REGENERON.

2. Реконвалесцентна плазма. При правилно приложение, т.е. при липса на вируснеутрализиращи антитела и наличие на вирус в организма, тази терапия е изключително ефективна (проучване на Mayo Clinic в САЩ върху 35 000 пациента – при преливане на плазма, която е без установен титър на антитела и в различни количества, показва 5,1% ефективност. При правилно приложение, т.е. преливане в първите 3 дни от приемането на пациента в болница, смъртността от 32% намалява на 16%). Този вид терапия се прилага в цялата страна. В голяма столична болница при пациенти с 30% засягане на белия дроб (пневмония) се включва ремдесивир, а при засягане над 50% до 10-я ден от началото на заболяването ремдесивир се комбинира с плазма и тази комбинация се оказва изключително успешна по мнението на лекуващите лекари.

## ДРУГИ ПРОТИВОВИРУСНИ СРЕДСТВА

**Кверцетин** (получава се от акация) е класически противовирусен продукт в аюрведическата медицина. В симптомната фаза се дава 2 пъти по 500 мг. По-добра резорбция има ИЗОКВЕРЦЕТИН в същата дозировка.

**Ивермектин** – появяват се все повече данни за ефективността на ивермектина във вирусната Фаза. Но много хора смятат, че е достатъчно да приемат само ивермектин и се учудват, когато заболяването прогресира. Ивермектинът трябва да бъде част от цялостната терапевтична схема и да не се разчита само на него.

При доминиращия сега ДЕЛТА вариант се появиха и схеми от 400 мг/кг тегло за 5 дни, което е много висока доза, имайки предвид бавното излъчване на лекарството от организма – за 20-25 дни. Според наши наблюдения ивермектин има висока ефективност само в първите 3 дни, когато има активно размножаване на вируса. Дозировка: 3 дни подред по 12 мг при тегло до 75 кг и по 15 мг при тегло над 75 кг. Един-два часа преди приема трябва да се приема витамин С в големи дози до 2 г за възрастни пациенти.

**Авирон Рапид** – много популярен продукт в България, доказал своята ефективност при грипни и вирусни инфекции. Логично е да бъде изписван в симптомната фаза (до седми ден от началото на заболяването – за предпочитане до 3 ден). В следващата фаза активирането на имунната система е грешка. Приема се по схема на производителя.

**Изопренозин** – лекарите, които го изписват в ранна фаза, са доволни от неговия ефект. Начин на приложение – според листовката (до седми ден от началото на заболяването). В следващата фаза активирането на имунната система е грешка. Приема се по схема на производителя.

**Байкавир** – много добър противовирусен препарат, регистриран в Китай като лекарство. Лекарите, които го ползват в тази фаза, са много доволни. Дозировка: 3 пъти по 2 таблетки за 5 -10 дни. Може да се прилага и профилактично в по-малки дози.

**Интерферони** – приложени като назален спрей или мускулно, дават изключително добри резултати в тази фаза. Потискат вируса, но не се дават в следващата фаза.

**Сърфактант** – това е повърхностно активно вещество, което играе основна роля за вентилацията на белите дробове и за механизма, по който организъмът се справя с вируси и бактерии, които го атакуват чрез дихателната система. Образува се от пневмоцити втори тип, а вирусът унищожава точно този тип клетки и така си гарантира безпрепятствено проникване в човешкия организъм.

Подходящ е във всички фази. При пациенти, които са започнали ранно лечение с инхалации вирусното заболяване се овладява много бързо, подпомага се самият процес на дишане и съответно - сатурацията. В момента се провеждат клинични проучвания в Русия, Сащ и други страни, показващи добри резултати. Недостатък е високата му цена

**Бромхексин** – изключително подходящ медикамент за България поради ниската му цена и голяма ефективност. Действа чрез увеличаване на сърфактанта като подобрява дишането и отделянето на секрети. Пациентите, които редовно го взимат за други заболявания, боледуват по-рядко и по-леко. При пациенти с пневмония съчетаването му с антибиотици намалява с 30% болничния престой (от 15 дни на 10 дни). Същото важи и при лечение на синусити с антибиотици. Дозировка: 3 пъти по 2 таблетки от 8 мг. Ускорява пулса, поради това при пациенти със сърдечни проблеми дозата е 3 пъти по 1 или 2 пъти по 1 таблетка.

**Nasaleze** – в ранния стадий - при усещане на първите симптоми (дразнене на гърлото) може да намали вирусния товар при впръскване в носа.

### **АНТИКОАГУЛАНТНА ТЕРАПИЯ В СИМТОМНИЯ ПЕРИОД.**

**Аспирин** - при липса на противопоказания – 400 мг еднократно на ден. Наш пациент, който е със сърдечни проблеми и стентове и приема **Clopidrogel** и половин таблетка Аспирин Протект (от 100 мг), получи силно кървене при взимане на цяла таблетка аспирин. При такъв пациент би било животозастрашаващо да се дава 400 мг аспирин.

### **ДОПЪЛНИТЕЛНА ТЕРАПИЯ В СИМТОМНИЯ ПЕРИОД**

**Пробиотична терапия** – българският пробиотик БИОБИ, създаден от акад. Мария Балтаджиева, е предпочитан поради доказани противовирусни свойства (клинично изследван в Испания). Особено подходящ при гастроинтестинална форма на КОВИД-19, която започва с разстройство. Той подпомага добре функциониращата чревна флора, която отделя биологично активни пептиди, с които убива и контролира вредните вируси и бактерии. Затова при даване на антибиотици, които унищожават чревната флора, много лесно се появяват патогенни бактерии и се нарушава храненето на клетките от чревната лигавица.

**Вит. Д** – ниските и високите нива на този витамин в кръвта са много опасни (т.е. страничните реакции се увеличават експоненциално на количеството му и нарушават всички функции на човешкото тяло; вит. Д участва в регулацията на 900 активни гена на човешкия геном), освен това подпомага борбата на организма с новия коронавирус чрез регулация на образуването на сърфактанта. Проучване в Швеция показва, че когато нивото на вит. Д е най-високо - през месеците август и септември – хората в Северното полукълбо боледуват най-малко от вирусни и бактериални заболявания.

Измерване на вит. Д в кръвта и корекция, ако е необходимо, с крайна цел 75 наномола/л (да се внимава – ниските и високите стойности на витамин Д рязко увеличават тежките странични реакции на самия вит. Д и затова трябва да не се допускат – U). При приемането на вит. Д трябва да се има предвид, че той е мастно растворим и е добре да се приема с храна, съдържаща мазнина (масло), за да се отдели жлъчен сок, необходим за неговата резорбция. Особено неблагоприятна е ситуацията, когато пълни хора имат ниски стойности на вит. Д, защото той се натрупва в мазнините, а не е биологично активен в кръвта и се налага прием на по-големи дози.

### **ЛЕКАРСТВА С БЛАГОПРИЯТЕН ЕФЕКТ ПРИ ВИРУСНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

Цинк, Селен и Витамин С.

### **АНТИБИОТИЧНА ТЕРАПИЯ**

Антибиотичната терапия има смисъл само при доказана бактериална инфекция с изолиран причинител и доказана чувствителност на антибиотик към него. В САЩ само 20% от хоспитализираните пациенти с КОВИД-19 получават антибиотична терапия, която е съобразена с описаните по-горе индикации. Наличие на бактерии може да се докаже чрез лабораторното изследване на прокалцитонина. При пациенти с хронични заболявания на белите дробове е необходимо да се започне антибиотична терапия в самото начало.

Мегаанализи показаха, че антибиотикът азитромицин е неефективен като противовирусно средство, а за пациента остават само неговите странични реакции и развитие на гъбични инфекции. Той причинява разстройство в 10% от пациентите. Това означава, че лечението ще бъде много усложнено при хора, при които самото заболяване започва с разстройство. Особено неблагоприятно се отразява 20-30 дnevно лечението с антибиотици при пациенти, на които предстои интубация.

Антибиотик може да се включи и при намаляване на лимфоцитите под 0,5 G/l, което не е рядкост, защото при КОВИД-19 е характерно опустошаване на имунната система и лимфоцитите (Т и NK клетките загиват при борба с коронавируса). Тези стойности са опасно ниски, защото е възможно бързо развитие на бактериална инфекция.

### **ХИДРАТИРАНЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ**

Приемане на достатъчни течности – чай от лайка, липа, шипка. В много от западните протоколи е включен чай от джинджирил и куркума. Препоръчва се джинджирилът да се остави в студена вода за получаване на екстракт, след което да се консумира.

### **ПРОНИНГ ПОЗА**

Изключително важно е пациентите в домашна и болнична обстановка (включително интубирани болни с помощта на медицински персонал) да правят упражнението, наречено пронинг поза. То се изпълнява, като се застава на шалте/одеало на пода на колене, ръцете се поставят отпред, главата опира ръцете и леко се покашля. Целта е белият дроб да се дренира по-добре, защото по гравитация секретите се стичат надолу. Прави се 5-6 пъти дnevно по 30 мин. Обикновено след това упражнение се отделят обилни секрети, сатурацията се подобрява и температурата спада.

NB! 1. Приемът на много лекарства и хранителни добавки едновременно не препоръчваме, тъй като те могат взаимодействат неблагоприятно помежду си, отделно ако се появят странични реакции, няма да знаем коя е причината. Имаме наблюдение върху пациент, който повръща при всяко приемане на кверцетин и ако приема повече лекарства, няма да може да се определи кое от тях е предизвикало повръщането.

2. В детеродна възраст всички жени трябва да правят тест за бременост и да се проверява в описанието на лекарството дали е подходящо при бременост.

### **ЦИТОКИНОВА ФАЗА – ОТ СЕДМИ ДО 30 ДЕН (УСЛОВНО)**

В тази фаза се образуват цитокини - биологично активни вещества, които свръх активират имунната система и това води неправилно функциониране и дори до самоунищожение на клетки от различни органи. В тази фаза се образуват и вируснеутрализиращите антитела, които са отговор на организма на достигането на вируса до различни органи – черен дроб, бял дроб, сърце, полова система. Образуват се съответно антитела от клас IgG и IgM. Проучване в Китай установи, че в 40% от случаите заболяването започва с появата на антитела от клас IgG, в 40% - с появата на IgM и в 20% - с поява на двете антитела. Когато първо се появят IgG, преди това се появяват IgA, тези, които пазят лигавицата на горните дихателни пътища. В цитираното горе проучване не са измервани IgA и по наши наблюдения се касае първо за поява на IgA и след това на IgG.

### **Поява на антитела срещу SARS CoV-2 и симптоми**

С цел да установим в какъв ред се появяват антителата изследвахме всеки ден серума на двама пациенти. Първо се появиха антитела, които не са вируснеутрализиращи. След 2-3 дни се появиха и вируснеутрализиращи антитела. И в този момент пациентите вдигнаха много висока температура,



която се задържа 2-3 дни, без да се повлиява от антипиретици, сатурацията спадна и настъпи общо влошаване.

Впоследствие температурата се нормализира, а вируснеутрализиращите антитела се задържаха постоянни. Това беше последвано от повишаване на нивата на CRP, феритин, LDH. Пациентите бяха без антибиотична терапия и състоянието им започна да се подобрява до пълно възстановяване. Това се случи между 9 и 12 ден – затова казваме, че рязкото повишаване на температурата при някои пациенти или влошаването при други, е свързано с новопоявилите вируснеутрализиращи антитела, които най-често се свързват с ендотелните клетки в съдовете, където се намира вирусът. Измерванията на антителата бяха извършени паралелно на два апарата: един и същ серум, поставен на апарат, който измерва всякакви антитела и втори апарат, който измерва само вируснеутрализиращи антитела.

Забележка: Поради гореописания феномен общопрактикуващи лекари и лекари в болница започват безсмислено да включват антибиотици или да сменят антибиотичното лечение. В много болници у нас на болните се назначават по три антибиотика. Освен причините, които изброихме по-горе – а именно, че те увреждат чревната флора, която играе много важна роля в борбата с вируса, антибиотиците се излъчват най-често през черния дроб и бъбреците. А в този момент те може вече тежко да са засегнати, което се обективизира чрез високи стойности на чернодробните ензими или на креатинина. Тоест, включените антибиотици допълнително ще увредят функциите на тези жизнено важни органи.

### **Антикоагулантна терапия**

Както подчертахме в първата версия на нашия протокол, при КОВИД-19 има два основни проблема, които трябва да бъдат решени – промените в белия дроб и промените в коагулацията.

Основните проблеми в коагулацията (кръвосъсирването) протичат първоначално по типа на активацията на факторите на съсирването, известни като каскадата на комплемента. Този тип нарушения водят до частично или пълно запушване на най-малките кръвоносни съдове. Тези проблеми се установяват или чрез по-ниските нива на различните фракции на комплемент, или при използването при лечението на антикомплементни антитела.

В клинични проучвания се описва лечение с антитела срещу C3 и C5 фракциите на комплемента. И двете антитела се оказаха изключително ефективни и доведоха до рязко подобрене. Може би много високата им цена е причината, поради която не стигнаха до широко приложение. Но лекарите трябва да знаят, че затрудненото функциониране на много от органите и системите, наблюдавано при КОВИД-19, се дължи именно на нарушенията в активацията на комплемента. Това е описано в много статии, които можем да предоставим (Nature). По стойностите на C3 и C4 косвено можем да се ориентираме за каскадната активация на комплемента. В случая са важни C5a и C5b фракции на комплемента.

У нас повечето лекари прилагат антикоагулантна терапия с нискомолекулярни хепарини, като имат предвид предотвратяване на тромбозирание. На практика почти всички пациенти имат нарушение на активацията на комплемента и запушване на малките кръвоносни съдове, но нямат тромботични промени. Затова клиничната картина е идентична по механизъм на протичане на HUS (хемолитико-анемичен синдром). За него са характерни много високи стойности на чернодробните и сърдечните ензими, бъбречна недостатъчност, засягане на панкреаса, костния мозък, мускулите и на други органи и системи. Тази активация на комплемента има механизъм е причина за внезапната смърт при пациентите с КОВИД-19, както в ранния стадии, така и при изписани от болницата пациенти.

Известен е случаят с лекарката, която отива да си вземе епикриза от болницата и почина или двамата мъже, които починаха на стълбите на болнично заведение, преди да бъдат приети. Това е основната причина за смъртността при ваксините – проучване в Корея, отчетено при грипната ваксина 2020 г.

Изводи: Нискомолекулярните хепарини, прилагани в тази фаза, са за предотвратяване на тромбози, не действат на коагулацията по тип нарушение на комплемента. С това могат да се обяснят случаи, описани от съдови хирурзи, които констатират запушвания и те по никакъв начин не се повлияват от хепаринови продукти и налагат спешна ампутация на крайници. В такива случаи – тоест, при проблеми в системата на комплемента е уместно включването на пряко замразена плазма.

В антикоагулантната терапия водещ е протоколът на Синайската група от клиници в Ню Йорк. При тяхно проучване върху 5000 пациента е установено, че прилагането на нискомолекулярен хепарин, например, фраксипарин, в **терапевтични дози**, води до най-малка смъртност. Докато профилактичните дози фраксипарин увеличават смъртността спрямо терапевтичните дози.

Обикновено дозирането на нискомолекулярен хепарин е 0,1 на 10 кг. В практиката на пациенти до 75 кг се дава терапевтична доза 2 пъти по 0,4, на такива с тегло над 75 кг – 2 пъти по 0,6. В болнична обстановка може да се използва и хепарин в инфузия 24 часа.

## **ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНА ТЕРАПИЯ (Терапии, насочени директно срещу цитокиновата буря)**

### **Лечение с кортикостероиди**

Мащабно проучване препоръчва при наличие на дихателна недостатъчност, сатурация под 93 или данни за цитокинова реакция (повишаване на CRP, феритин, ЛДХ, IL-6 или неспецифични показатели за тромботична микроангиопатия – спадане на тромбоцитите, хемоглобина, увеличаване на чернодробните ензими, прояви на бъбречно увреждане, дори да има нормална сатурация) пациентът да се лекува като при активна цитокинова буря. Тоест, да се включат кортикостероиди. Препоръчителна доза – дексаметазон – 6 мг сутрин. Или два пъти по 40 мг сутрин и вечер метилпреднизолон. Големите дози кортикостероиди, давани за дълъг период, обикновено има малък ефект върху клиничното подобряване на състоянието, но винаги се проявяват странични реакции, характерни за високите дози кортикостероиди. Проучването RECOVERY в Англия на 30 000 души показва, че при интубирани пациенти ниската доза кортикостероиди (6 мг дексаметазон) намалява смъртността с 30%, докато при пациенти на кислородна терапия (не интубирани) намалява смъртността с 20%.

**Блокери** на интерлевкин 6 – **tocilizumab** или **sarilumab** – интерлевкин 6 е един от най-точните маркери за степента на цитокиновата буря. Неговото блокиране в момент, в който все още няма тежко увреждане на тъкани и органи от цитокиновата буря е много е много ефективна терапия.

**Антитела срещу C3 и C5 фракциите на комплемента** (специфична част от каскадата на коагулацията). Това е една от най-ефективните терапии, доказана в клинични проучвания в ранна фаза, но недостъпна поради високата си цена. Тази терапия е най-точната от медицинска гледна точка защото предотвратява и лекува основния пато-физиологичен механизъм на КОВИД-19 – активирането на комплемента и причиняване на специфично запушване на най-малките кръвоносни съдове.

**ArtemiC Rescue** – хранителна добавка с доказани свойства против коронавирус, изследван до фаза 2 и продължаващи проучвания във фаза 3 - вече като лекарство с името CimetrA. При проучването във фаза 2 в болнична обстановка при леки и средно-тежки случаи, вкл. и при пациенти на кислород,

добавката показва 100% ефективност на 15-ия ден, докато в контролната група 24% от пациентите са с усложнения, включително има и починали. ArtemiC Rescue е регистриран в България (одобрен в цяла Европа) и е ефективно средство за подпомагане на лечение на леки и средно-тежки случаи, така че в контекста на цялостната терапия може да изиграе решаваща роля. Приложение – 5 впръсквания под езика на 12 часа за два дни (общо 4 впръсквания). Терапията може да започне още при първите симптоми и има много добър ефект.

**ArtemiC Support – продуктът е много близък до ArtemiC Rescue** като липсва една от съставките (артемизин). Той е с идентични показания по отношение на симптомната фаза, може да се приема един месец в по-малка доза, Дозировка - два дни по 1 мл (20 капки) под езика. Може да се продължи с 2 пъти по 10 капки още един месец. Със същия продукт под името CimetrA са стартирали клинични проучвания, които са във фаза 3.

Непосредствено след прилагането на терапията с Артемик 60% от пациентите остават в същото състояние, в което се намират, 20% се влошават, като впоследствие се подобряват и 20% се подобряват. Докато в контролната група 35% се влошават. Пациентите, които са били на кислород в контролната група, използват средно 2,5 дни кислород, сравнени със 7,5 дни – в контролната.

Нашите наблюдения върху повече от 60 пациента (информацията е взета и от колеги от други болнични заведения) е, че този продукт, когато се приложи максимално рано, унищожава вируса и ПСР се негативиза 4-5 дни след неговото приложение. При повечето болни изчезват така трудно лекуваните болки по мускулите по цялото тяло, а приложен в болнична обстановка на пациенти с кислородотерапия се потвърждава по-бързото оздравяване.

Забележка. Продуктът не се прилага при бременни жени, затова преди прилагане жените в детородна възраст следва да си направят тест за бременност.

**Росверитрол** – добива се от ципата и семките на гроздето. Това е продуктът, който в Италия се счита за най-ефективен при овладяване на цитокинова буря. Приложението му изисква консултация поради огромното разнообразие на производители.

**Колхицин колхикум** – въпреки проучването RECOVERY, доказващо неговата неефективност като противовъзпалително средство, съществуват и други проучвания, които доказват позитивния му ефект. По наше наблюдение прилагането му води до добри резултати за овладяване на цитокиновата фаза и пациентите много по-бързо излизат от нея.

### **Противовирусна терапия**

В тази фаза до 14 ден може да се проведе противовирусна терапия с лекарствата, описани в симптомния период поради това, че при някои пациенти все още има вирус, който се реплицира. Доказването е чрез липсата на вируснеутрализиращи антитела. Обикновено след 22-я ден използването на противовирусна терапия, например, реконвалесцентна плазма, води до елиминарането на вируса, но без влияние върху общата преживяемост.

### **Допълнителни медикаменти**

Цинк, магнезий, като в болнична обстановка магнезият се прави венозно.

### **Албумин**

Много често се наблюдават животозастрашаващи ниски стойности на албумин. Пациентите отслабват рязко на тегло и албуминът в плазмата се включва в обмяната на веществата като енергиен източник,

отделно неговият синтез е намален поради увреждане на черния дроб. При стойности под 30 г/л рязко се увеличават рисковете от белодробен оток. Желателно е албуминът да се поддържа в стойности над 40 г/л чрез вливане на хумана албумин.

### **Кислородотерапия**

В западните клиники кислородотерапията се подава в покачваща се скала.

1. Кислород от въздуха в стаята
2. Прием на кислород в стая с повишено налягане
3. Кислородна маска
4. Кислородна маска с балон – 20 л/мин кислород
5. Високодозна кислородна терапия – до 120 л/м кислород
6. Интубация
7. ЕКМО – изкуствен бял дроб и сърце – екстракорпорална мембранна оксигенация. Научни публикации съобщават, че в началото на ковид-епидемията 90% от тежко болните пациенти бяха интубирани. Но по-късните публикации показват, че в света се предпочита високодозна кислородна терапия – при 90% от пациентите, а 10% са интубирани. У нас отношението е обратно.

### **Антибиотична терапия**

В САЩ само 20% от хоспитализираните болни са на антибиотична терапия, и то след доказан причинител и доказана чувствителност към определени антибиотици. По литературни справки при интубация повечето болни са без патогенна бактериална флора в белия дроб и трахеята. Считаме, че в България включването на един широкоспектърен антибиотик е достатъчно в болнична обстановка.

В Насоките на германското дружество за лечение на КОВИД-19 са обобщени данните, че азитромицин не води до подобряване на състоянието на болните в болнична и доболнична фаза и се проявяват основно неговите странични действия.

### **Вливане на разтвори**

Разтворите, които се преливат на тези пациенти, трябва да бъдат добре затоплени. В противен случай се активират тромботични процеси и това да доведе до внезапна смърт. С особено внимание трябва да се прелива разтворът на Рингер, който съдържа калциеви йони – да се прелива бавно и да се редува с други разтвори. Голяма част от болните вече имат засягане на бъбреците и минават в полиурична фаза, при която загубата трябва да се замества с адекватни количества физиологичен разтвор с калий, а не да се преливат големи количества разтвор на Рингер.

### **Трахеостомия**

Според водещи анестезиолози до 11 ден от интубирането, а по-добре и по-рано, е задължително да се направи трахеостомия от УНГ специалисти, които имат голям опит в извършването на тази процедура.

## **Начин на оценка на тежестта на състоянието**

1. NEWS-2 score – определяне на динамиката на тежестта на заболяването – колкото по-високо е числото, толкова по-тежко е състоянието. Това дава възможност да се прецени дали пациентът се подобрява или влошава.
2. Измереното парциално налягане на кислорода в артериалната кръв, разделено на процента кислород, който се диша. Например, парциално налягане 80, разделено на 0,2 – тоест, има 20% кислород във въздуха, е равно на 400 – въздухът, който дишаме. При стойност под 300 – дихателна недостатъчност, под 200 – много тежка дихателна недостатъчност, под 100 – състоянието е антемортем.

Някои пациенти след болнично лечение излизат със сатурация около 80%

## **ПОСТКОВИД СИНДРОМ**

Постковид синдромът е системно заболяване, което **основно** се дължи на увреда на съдовете и на различни органи, като при белия дроб често се развиват фиброзни промени. Най-често оплакванията са: слабост и невъзможност да се извършват обичайните физически натоварвания, ускоряване на сърдечната дейност, намалена сатурация при минимални натоварвания с или без проява на задух, болки в мускулите, радикулити, плексити, прерязваща болка зад гръдната кост, която не може да бъде обективизирана с ехографско изследване на сърцето или изследване на белия дроб, качване на тегло, редукция на тегло, нарушения в уринирането, кожни промени – косопад, обриви, внезапна силна слабост до невъзможност да се извърши каквото и да е движение, която отзвучава след 5-10 мин.

След тежко протичане са необходими няколко месеца, за да може да се възстанови предишното здравословно състояние. Повечето западни ръководства препоръчват антикоагулантна терапия за 3 месеца, която най-често включва еликвис, ксарелто, прадакса и в определени периоди - фраксипарин.

В България за възстановяване на сатурацията се използват продукти за намаляване на фиброзната тъкан. Изписва се фиброзин, фибролекс, натокиназа и натаспин.

Наши наблюдения показват, че дихателната недостатъчност, ускореният пулс, високото артериално налягане, общата слабост и лесна умора се повлияват много добре от лечение с хиалуронидаза. При това заболяване се натрупва хиалуронан (хиалуронова киселина) в различни органи и системи, което е доказано патоанатомично. В скандинавските държави с много добри резултати се използва инхалаторна хиалуронидаза. В България се използва продуктът химекромон в дозировка 3 по 1-2 табл., с което ние постигнахме изключителни резултати при различни постковид състояния.

При пациенти с постковид обрив в продължение на 3 месеца постигнахме резултат чрез антикоагулантна хепаринова терапия и ниски дози кортикостероиди – преднизон 8-10 мг на ден в продължение на два месеца.(Такива дози се използват при лечение на някои ревматологични заболявания.)

## **Постковид и автоимунни заболявания**

При пациенти с тежко протичане на ковид е установено в лаборатория в Питсбург, САЩ, че 40% от тях са развили автоимунни антитела. В УМБАЛ „Лозенец“ от проф. Алтънкова е разработен панел, който е уместно да бъде извършен при пациенти, при които заболяването е протекло тежко - 6 месеца, 12 месеца и 2 години след началото на заболяването. По наши наблюдения у нас вече има хора, които след тежко прекаран КОВИД-19, имат прояви на автоимунни реакции.

## **Постковид и микробиом**

Огромното приложение на антибиотици за много дълъг период има опустошително въздействие върху чревната флора. Това означава - намаляване на биоразнообразието на чревните бактерии и намаляване на нейните защитни свойства спрямо нови вирусни и бактериални заболявания, промяна в метаболизма и възможности за настаняване на патогенни бактерии. Съвременните проучвания показват, че нарушената бактериална флора е основна причина за поява на автоимунни заболявания, които са голям бич за съвременното общество.

Изследване на микробиом може да се направи в лаборатория Бодимед, която изпраща пробите в Германия. Желателно е те да се дадат в понеделник, сряда или петък, когато се изпращат за Германия. Лабораторията е на ул. Позитано, София.