

# Кратък Протокол на проф. Чавдар Ботев за ЛЕЧЕНИЕ НА КОВИД-19, ТИП ОМИКРОН

(версия III, юли 2022 г.)

(Протоколът да се следва само след консултация и под наблюдение на лекар)

Версия III, юли 2022 г.

**КРАТКИ НАСОКИ ЗА ПРИЛАГАНЕ НА ПРОТОКОЛА НА Д-Р ЧАВДАР БОТЕВ** - професор по КОВИД-19 в Йилдъз техникъл юниверсити, Истанбул, ([Yildiz Teknik Üniversitesi \(yildiz.edu.tr\)](http://Yildiz Teknik Üniversitesi (yildiz.edu.tr))) и член на Борда на директорите в университета с ресор «здравеопазване», практикуващ професор в най-голямата болница за лечение на КОВИД-19 в Истанбул, инспектор на държавните болници в Турция по лечение на КОВИД-19, експерт и член на Борда на директорите на организацията „Войници на мира за хуманитарно развитие“ към ООН, участваща в лечението на КОВИД-19 за бежанци, главен лекар на Турския отдел на Международния Олимпийски комитет по защита, член на Управителния съвет на Сдружение „Лечение на КОВИД-19 с реконвалесцентна плазма“, управител на Медицински център „УНИМЕД“, Севлиево.

## Кратко обяснение

Прочитането на тази страница може да спаси Вас и Вашите близки от тежки увреждания, а в някои случаи и от смърт. Давам личното си мнение за лечение на КОВИД-19, което се споделя вече от много мои колеги в чужбина и у нас:

Най-важното е да определите точната дата на най-първите симптоми на КОВИД-19, като например – леко главоболие, общо неразположение, лека хрема или дискомфорт в гърлото. Това ще определи всички произтичащи по-нататък терапии. Отделете минимум 3 минути, за да сте сигурни в точната дата на началото на заболяването.

В момента в България основно се разпространява вариантът Омикрон.

Първо. Вариантът **Омикрон протича значително по-леко, като намалява постъпването в болница с до 80% в сравнение с другите варианти. Същевременно е много по-заразен и от 100 контактни лица, заразените са 80.**

Според FDA антигенните тестове са с много по-малка достоверност за този вариант и епидемиологичният подход е много полезен за точната диагностика. Например, един човек с положителен PCR заразява семейство от четири члена. Всички те са със симптоми, като двама от тях са дали положителен антигенен тест и двама - отрицателен. В този случай е редно да се приеме, че и четиримата са болни от коронавируса.

Негативните тестове се дължат на факта, че количеството на вируса при Омикрон варианта е от 1000 до 3000 пъти по-малко, отколкото при Делта варианта. PCR тестовете също са по-малко чувствителни, а някои от тях, които изследват само един ген, който може да е мутирал, ще дават винаги отрицателен резултат.

До този момент срещу циркулиращите коронавируси, причиняващи КОВИД-19, са открити 370 вида антитела, но малка част от тях са вируснеутрализиращи. 90% от тези антитела се откриват в RBD1-частта на спайк-протеина. RBD-частите са от 1 до 9.

При Омикрон има над 50 мутации, като 15 от тях са в RBD1-частта на спайк-протеина. Поради тази причина при ваксинирани болни и преболеждали предишните варианти на вируса много по-малък брой вируснеутрализиращи антитела се борят с вируса и човек много лесно може повторно да се разболе.

Според данни на компанията Модерна, 5 месеца след ваксинация само 10% от ваксинираните няма да се заразят с Омикрон. Естествено, тези които са ваксинирани, ще боледуват по-леко (и дори безсимптомно) от тези, които не са ваксинирани, по отношение на прием в интензивни отделения и смъртност. В страните с високо ниво на имунизация като Япония до 15 януари 2022 г. при 20 000 заболели има само 11 починали, а в Австралия от 96 000 болни само 49 са починали.

Интересни са следните факти:

- (1) От починалите 20% имат антитела срещу интерфероните (вирусът се унищожава основно чрез интерфероните).
- (2) Част от починалите са с нефункционални интерферони, вследствие на рецесивно предавани дефектни гени на X-хромозомата.
- (3) Огромен брой хора се лекуват с антитела (напр. лекарството-антитяло Мабтера, прилагано при онкологични и ревматологични болни), които унищожават техните В-клетки (произвеждащи антитела), с което се срива имунната система и тези болни трябва да се борят с коронавируса само с Т-клетъчния си имунитет.
- (4) При пациенти с онкологични и аутоимунни заболявания може да има неефективен Т-клетъчен имунитет. Най-често това се получава по време и непосредствено след химиотерапия. Трябва да се внимава много такива болни да не се заразят с КОВИД-19.
- (5) В старите учебници за мултиплена склероза от 60-80-те години на миналия век се споменава, че пациентите с мултиплена склероза много рядко боледуват от вирусни заболявания поради свръхактивна имунна система. Моите наблюдения са, че съвременните пациенти с мултиплена склероза боледуват еднакво, дори по-тежко в сравнение с другите пациенти. При КОВИД-19, особено след 8-ия ден, се наблюдава свръхактивност на имунната система, поради което не е добре да се дават лекарства и хранителни добавки, които активират имунната система. В такива случаи активирането на имунната система е равнозначно на нейното унищожаване.
- (6) **При 5% от случаите протичането на Омикрон може да бъде по-продължително, а късните последици могат да бъдат тежки.**

**Натрупаните в света наблюдения ни карат да препоръчаме да се спазва пълният протокол с някои различия от предишната версия II за лечение на КОВИД-19, а именно:**

**Първи период:** от 1-ви до 6-ти ден:

- изокверцетин (по-добър от кверцетин) 2 пъти по 250 мг или кверцетин 2 пъти по 250 мг за хора до 70 кг, и 2 пъти по 500 мг за хора над 70 кг.
- задължителни противовирусни лекарства - Авирон Рапид или Байкавир по схема
- пробиотик БиоБи (на акад. Балтаджиева, Пловдив),
- аспирин от 400 мг
- бромхексин – 3 пъти по 2 таблетки от 8 мг или 3 пъти по 1 таблетка при сърдечни проблеми или ускорен пулс.

При хронично белодробно заболяване (напр. ХОББ) - антибиотик доксициклин – 2 капсули еднократно първи ден, след това по една капсула на 24 часа в продължение на 7 дни.

**Втори период:** от 7-ия ден до 21-вия ден

При омикрон не се наблюдава ясно влошаване на **8-15 ден**, характерно за предишните варианти на SARS CoV-2, което се дължи на появата на вируснеутрализиращи антитела (рязко падане на сатурацията с 10 единици или поява на висока температура, или поява на органно увреждане, доказано с лабораторни изследвания, което се манифестира с покачване на съответните ензими, в най-лошия случай с падане на тромбоцитите с 25% за един ден).

- А) пациенти, които вече са безсимптомни – аспиринът от 400 мг се спира и се продължава: сутрин клопидрогел 1 табл. 75 мг, вечер - аспирин протект 1 табл. 100 мг.
- Б) при пациенти, които имат симптоми и след 7 ден – се продължава с антикоагуланти – еликвис, ксарелто, прадакса.

Кверцетин продължава и при симптомни, и при безсимптомни пациенти поне още 10-15 дни, противовирусните - байкавир и авирон – довършва се курсът на лечение, който обикновено е 5 дни. Продължава приемът на бромхексин – още 10 дни и приемът на пробиотик биоби- за един месец поне.

В) при пациенти с тежко протичане – задух, повишени стойности на Д димери и спадане на сатурацията под 93 - се продължава с:

- дексаметазон 4/6 мг сутрин за 5, 10 или 15 дни в зависимост от тежестта на протичане;
- нискомолекулярен хепарин – фраксипарин или клексан на инжекции, които се поставят в корема подкожно сутрин и вечер - до 55 кг два пъти по 0,3 (или 3000); от 56 до 69 кг два пъти фраксипарин 0,4 (или клексан 4000); и от 70 до 110 кг два пъти по 0,6 (или 6000) и над 110 кг е индивидуално решение на лекуващия лекар (при нежелание на пациентите да използват нискомолекулярни хепарини може да се започне директно терапия с Еликвис, Ксарелто или Прадакса за 3 месеца).

Често в този период основната симптоматика е дразнене на ларинкса и една много трудна за овладяване кашлица. Тази кашлица обикновено слабо се повлиява от сиропите за кашлица. Ефективен е сиропът Ен-ти тус. Най-добър ефект се постига с използване на антагонисти на левкотриени с почти моментално овладяване на цялостната симптоматика и кашлица – Сингулар – 10 мг една таблетка вечер или Монтелукаст – 20 мг една таблетка вечер за 30 дни.

- **в Третия** период (пост-ковид): 22-ри ден – 3 месеца
  - при леко протичане на заболяването и изчезване на симптомите до 7-ия ден - продължава започнатата антиагрегантна терапия (аспирин-протект и клопидогрел 75 мг) за 3 месеца;
  - при наличие на симптоми от 8-ми до 15-ти ден или при лабораторно доказано увеличение на D-димери се провежда три месеца антикоагулантна терапия с Еликвис, Ксарелто, Прадакса.

Основна грешка, които се допуска в постковидния период: болните не взимат 3 месеца антиагрегантна (аспирин-протект, клопидрогел) или антикоагулантната терапия, посочена по-горе.

**Пост-ковид периодът** може да се изяви с обща слабост, главоболие, объркване и неадекватност, влошаване на паметта, затруднено дишане, кашлица и нарушение на съня, покачване на артериалното налягане, значително забавяне и ускоряване на пулса, масивен косопад, болки в мускулите. Рядко се появяват бодежи в гръдната и сърдечната област и поради това, че колегите не могат да намерят причина, те изпращат пациента на психиатър; радикулити и неврити от най-различно естество, които не минават от стандартното лечение на невролозите.

В патогенезата на всички тези проблеми стои запушване на съдовете по системата на патологичното активиране на комплемента (в част от случаите се добавя още едно нарушение на коагулацията по типа на тромбоза, което лесно се обективизира чрез повишени стойности на Д-димерите).

**ВНИМАНИЕ!** Във Фаза 1 и фаза 2 най-честата грешка е включване на антибиотик, от който няма нужда. Включването само на един антибиотик без да има показания, увеличава смъртността с 40% (клинично проучване).

**Не забравяйте ПРОНИНГ ПОЗАТА!**

**ВНИМАНИЕ!** За всички пациенти препоръчваме 6-7 часа сън, за да могат при събуждане да отхрат събраните секрети, след което отново могат да спят, като се избягва сън по 12-14 часа, и то по гръб. Трябва да се спи настрани, по корем или седнал. Лежане по гръб води до застой на секретите в белия дроб!

## НОВОСТИ

Има сериозни научни данни, предполагащи, че за варианта Омикрон най-ефективни са Кверцетин и Изокверцетин.

Проникването на коронавируса в клетките става по два основни пътя – първият: свързване на вирусите с ACE2 рецепторния протеин на клетъчната повърхност, последващо сливане с клетката директно като се използва друг човешки протеин TMRSS2, който разцепва спайк протеина на вирусната повърхност – това бе основният път при коронавирусните варианти Алфа, Бета, Делта. Затова при тези форми изключително ефективен беше Бромхексинът, който блокираше този път (както и други инхибитори).

При Омикрон основен е вторият тип за навлизане, при който, след свързване с ACE2 рецепторния протеин, вирусът се поглъща от клетката във везикула, наречена ендозома. Така вирусът избягва в клетъчната цитоплазма чрез разцепване на спайк протеина с друг протеин, наречен Катепсин. Изследователят Joe Grove при проучване в университета в Глазгоу показва, че блокирането на TMRSS2 с химикала Камостат инхибира псевдовирусите, носещи спайк протеини от алфа и делта вариантите на вируса в клетъчни култури, но този химикал не блокира псевдовирусите, носещи спайк протеин от Омикрон. Обратно, блокирането на Катепсините със съставката E64d инхибира вирусите, носещи спайка на Омикрон, но не и тези, носещи спайка на Алфа и Делта. Тези данни дават яснота, че при Омикрон основният път е ендозоналният. Данните се потвърждават и от препринт публикация на Thomas Peacock от Империял Колидж.

TMRSS2 е характерен за клетките на долните дихателни пътища – белият дроб. Това е възможно обяснение защо Омикрон по-малко уврежда белия дроб в сравнение с Алфа и Делта. Отделно инфектираните с Омикрон клетки е по-малко вероятно да се слепят със съседните клетки, наречени синцития, които причиняват по-тежко протичане на заболяването. Гореспоменатите данни могат да са причина за съкратеното време за развитие на болестта в инкубационния период, което е само три дни при Омикрон, 4 - при Делта варианта и 5 - при предишните варианти. Това е причината University of Copenhagen и Danish Statens Serum Institute да излезнат със заключението, че при хората, които живеят в едно домакинство при Делта варианта неваксинираните имат два пъти по-голям шанс да се заразят, отколкото ваксинираните, докато при Омикрон ваксинираните и неваксинираните се заразяват в еднаква степен. При бустерна доза ваксинираните се заразяват два пъти по-малко от неваксинираните. При ваксинираните пациенти плюсът е, че заболяването протича много по-леко. [Виж. [Omicron cases are exploding. Scientists still don't know how bad the wave will be | Science | AAAS](#)]

Кверцетинът е доказан като един от най-мощните инхибитори на Катепсин, затова се препоръчва задължителното му включване от първия ден след започване на лечението (като едновременно се запазва приема на Бромхексин, но той вече не е водещ).

- Адекватното (и качествено) лечение в Симптомната (вирусната) фаза може да включва (1) Байкавир или Авирон Рапид по схема плюс (2) Артемик Съпорт (за 3 дни по 20 капки сутрин и вечер под езика, след което се продължава два пъти по 10 капки) (3) Плюс Аспирин 400 мг (1/2 таблетка от ефервесцентния Аспирин от 800 мг).
- Съвременната медицина до момента отчита химическите формули, време е да се отчитат и физическите свойства на химическите съединения. Например, ацетилсалициловата киселина (аспирин) съществува в ляво или дясно въртящи оптични изомерни варианти. Фирмата Байер установява с оптично сито този ефект и прилага ляво въртящия вариант, който има 100%

биологична активност. Дясно въртящите се оптични изомери нямат биологична активност. Някои от фармацевтичните продукти, съдържащи ацетилсалицилова киселина, представляват 50% ляво и 50% дясно въртяща се молекула. т.е. имат само 50% от ефективността на продуктите на фирмата Байер.

- **Важно!** Да не се използва парацетамол за сваляне на температурата поради това, че влошава заболяването.
- Определението за остър и животозастрашаващ КОВИД-19 включва необходимост от кислород над 6 л/мин.
- Ежедневно определяне на състоянието на пациента по NEWS 2 Score на всеки пациент, за да се определи дали се подобрява или влошава. Тестът отнема една минута!
- Пациентите не трябва да спят не повече от 6-7 часа, след което трябва да се събудят, да се дренират чрез завъртане в различни пози (настрани, по корем, като не лежат по гръб).
- До леглото на всеки лежащо болен трябва да се сложи удобен стол, като удобството се определя освен от комфорта на пациента, така и от ефекта от седенето за покачване на сатурацията с няколко единици.
- По възможност пациентите трябва да стоят изправени до леглото с подаван кислород (артериалното налягане при седене и изправено положение е по-високо и това е благоприятно за общия ход на заболяването).
- Много от болните може в един момент да изглеждат добре, а в следващия изведнъж да припаднат като губят съзнание, което се дължи най-вероятно на вегетативни циркулаторни промени. В никакъв случай, дори в добро състояние, болни от КОВИД-19 не трябва да сядат зад волана. Когато са у дома и са в нестабилно състояние, трябва да се избягва ходене до тоалетна, а може да се ползва стол тип тоалетна, който да стои до леглото на болния.

#### **Описание на мои клинични случаи:**

**СЛУЧАЙ 1.** Пациенти на легло стават неадекватни за кратки периоди от време, падат от леглото и получават жестоки травми. Затова трябва да слагаме меки постелки до леглото им или да спим максимално близо до тях. Пациент, паднал от легло и стоял цяла нощ на студено, много затрудни близките си като от състояние, в което сам се обслужваше, мина в състояние, в което не можеше сам да се обслужва.

- Ако знаете, че вашите близки имат нощна апнея, задължително включете апарат за нейното коригиране.
- Открити са промени в човешката имунна система, които са причина за 20% от смъртността при Ковид-19. Проучване, направено от 156 генетични имунологични лаборатории в света установи, че в 20% от смъртните случаи причината е в антителата, образувани срещу различни видове интерферони. При пациенти над 80 години това се наблюдава в над 20% от случаите, при тези на възраст 70-80 г. - в 6%, а при тези от 0 до 70 - 1,5%.

Тези антитела са образувани ПРЕДИ заболяването от КОВИД-19 и се срещат в 0,2 % от общата човешка популация. Друго изследване установява, че има дефектно образуване на интерферони, свързано с рецесивен ген в X-хромозомата (жените имат две X хромозоми и това определя пола „жена“ , а мъжете имат една X и една Y-хромозома и това определя

мъжкия пол). Поради това този ген се изразява 100% при мъжете, което е един от факторите за по-голяма смъртност при тях . Тези открития ще доведат до фундаментални промени в терапията на голяма част от инфекциозните заболявания.

На този етап е особено важно такива пациенти да бъдат открити със съответните изследвания за антитела, след което да получат най-добрата антивирусна терапия.

# Пълен Протокол на д-р Чавдар Ботев за ЛЕЧЕНИЕ НА КОВИД-19 – бета и делта варианти SARS CoV-2

(октомври 2021 г., версия II, с допълнения ноември 2021)

(Протоколът да се следва само след консултация и под наблюдение на лекар)

КОВИД-19 е заболяване, предизвикано от вируса SARS CoV-2. В хода на заболяването се отчитат ясно очертани във времето фази – **инкубационен период, симптомен (вирусен) период, цитокинен период и пост-ковиден период.**

Заболяването протича в лека, средно-тежка, тежка и много тежка форма (интубирани пациенти). В настоящия Протокол се отчитат както фазите, така и тежестта на заболяване в съответната фаза. Всички опити тесни специалисти да лекуват това заболяване самостоятелно са обречени на неуспех, който се заплаща със здравето на пациентите, а понякога и с техния живот. Неправилното лечение ще има тежки последствия за милиони хора в нашата страна – дисбактериоза, автоимунни и съдови заболявания за всеки орган (като в началото проблемът е съдов, а впоследствие се превръща в заболяване на всеки орган, понеже във всеки орган има съдове). Вече има млади хора (20-40 г.), които са с тежки проблеми на различни органи и системи, най-често кардиологични, въпреки че леко са прекарвали заболяването, но не са имали правилно лечение в постковидния период (провеждане на тримесечно лечение с антикоагуланти). В България повсеместно не се познава същността на самото заболяване, а именно - уврежданията вървят по линията на абнормно активиране на комплемента (фактор на коагулацията), което води до увреждане на съдовете. Симптомната фаза консултанти трябва да бъдат лекари със специалност вирусология, а терапията трябва да се изпълнява от лекари със специалност инфекциозни болести.

Повечето протоколи за лечение разделят случаите на КОВИД-19 на леки, средно-тежки и тежки. Според нас е правилно те да бъдат разглеждани в контекста на периода (фазата), в който се намира конкретният пациент. Например, при тежките случаи в симптомния период водеща е антивирусната терапия, като към нея се добавят препарати от противовъзпалителната и антикоагулантната терапия, характерни за втората фаза – цитокиновата. Докато при леки, средно-тежки и най-вече при тежките случаи в цитокиновата фаза, при наличие на вируснеутрализиращи антитела, в никакъв случай не трябва да се дават противовирусни препарати (като ремдесивир).

И пациентите, и лекарите трябва да знаят, че при КОВИД-19 е възможна внезапна смърт – независимо от възрастта на пациента и независимо от фазата на заболяването. Но при правилна терапия смъртните случаи драстично намаляват. Изключването на безразборното даване на антибиотици, без доказване на обективна необходимост, ще доведе до намаляване на смъртността с над 50%.

Тежките случаи в **цитокиновата фаза** протичат по механизма на активиране на комплемента. Това, за съжаление, остава неразбрано от широката медицинска общност. Ако лекарите желаят да се информират, научните публикации [31], [32], [33] се отнасят за тромботичната ангиопатия. За съжаление, повечето колеги, на които съм препоръчал да ги прочетат, отговарят, че «трябва да лекуват болни и нямат време да четат».

В моята 30-годишна практика съм лекувал основно пациенти с нарушения в коагулацията по типа на активирането на комплемента - хемолитико-уремичен синдром (ХУС) и тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) или болест на Мошкович. Но към съществуващите до сега пет



вида тромботични микроангиопатии (ХУС, атипичен ХУС, ТТП, катастрофален антифосфолипиден синдром, ДИК), в света се появи **ново заболяване** – «**КОВИД-19 тромботична микро-ангиопатия (ТМА)**», характеризираща се с висок фибриноген. До сега имахме такива ТМА, които са: (1) с ниски стойности на фибриногена (ДИК - десиминирана вътресъдова коагулопатия), другите четири - с нормални стойности на фибриногена, **а сега имаме нов тип ТМА с високи стойности на фибриногена**. Поради тази причина лечението трябва да протече с нормален хепарин или с ниско-молекулярни хепарини (фраксипарин, клексан), а не със скъпи ниско-молекулярни хепарини, които са за пациенти, за които има съмнение, че са с ниски тромбоцити, предизвикани от използването на нормални хепаринови продукти. При тромботичните микроангиопатии могат да бъдат засегнати много органи, но на първо място страдат бъбреците и мозъка, защото са с най-тесни съдове.

Ето и мнението на проф. Александър Цанков от Базел, ръководител на Института по генетика и патология към Базелския университет, Швейцария: «При аутопсия на пациенти, починали от КОВИД-19, патологоанатомичната находка е идентична с тази при хемолитико-уремичния синдром».

## **ОБЩА ИНФОРМАЦИЯ. ФАЗИ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО И ОПРЕДЕЛЯНЕ РИСКА ЗА ПАЦИЕНТА**

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 преболели пациенти.

Периодите (или фазите) 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) [1] [2]; той се открива от 1000 до 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 болелите, 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. [1] [2]

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 [2] [3].

- 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, не вируснеутрализиращи (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. [2] [4] [5]

#### **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. [6] [7]

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 проведената терапия 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%. При хора под 79 години смъртността е 1,5%.

Четири месеца след ваксиниране с най-силната ваксина – тази на МОДЕРНА - вируснеутрализиращи антитела се откриват много рядко при хора над 70 години.

<b>Инкубационен период</b> Четири дни преди появата на симптоми	<b>Вирусен или симптоматен период</b> Първите 6 дни от появата на първите симптоми	<b>Цитокинов период</b> От 7 до 30 дни от появата на първите симптоми	<b>Период 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 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.

## **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. При първия контакт с пациент лекарят трябва да определи тежестта на неговото състояние, след което да проследи динамиката на промените по този много бърз и обективен метод. Методът се препоръчва от FDA за КОВИД-19 пациенти.
2. Измереното парциално налягане на кислорода в артериалната кръв, разделено на процента кислород, който се диша. Например, парциално налягане 80, разделено на 0,2 – (има 20% кислород във въздуха) е равно на 400 – въздуха, който дишаме. При стойност под 300 – дихателна недостатъчност, под 200 – много тежка дихателна недостатъчност, под 100 – състоянието е анте мортем.

Някои пациенти след болнично лечение излизат със сатурация около 80%.

## ДИАГНОСТИКА

За диагностика на КОВИД-19 се използват PCR-тестове, антигенни тестове и тестове за определяне на антитела срещу вируса.

PCR-тестовете са най-точни, но има апарати с по-голяма и по-малка чувствителност.

**При диагностика в началото на заболяването** трябва да се използват най-чувствителните апарати, за да бъде открит вирусът най-рано. Такъв е апаратът на фирмата CO- Diagnostics, която в самото начало на пандемията създаде един от най-качествените тестове - със 100% чувствителност (при изследване на 100 пациента, за които по няколко начина е доказано, че имат коронавирус, тестът при всички тях потвърждава наличие на SARS-CoV2 – т.е., няма фалшиво отрицателни проби) и 100% специфичност. (т.е. тестът доказва, че е открит точно SARS-CoV 2, а не други вируси, които имат част от същия геном). **Но при подобряване на състоянието на пациенти на болнично лечение, ако PCR-тестът е свръхчувствителен, ще се улавят фрагменти от вируса за много дълъг период, което на практика ще се приема като налична инфекция и може да удължи безсмислено техния престой в болница.**

**Антигенни тестове** – в САЩ са разрешени 37 антигенни теста, чиято чувствителност и специфичност е потвърдена от независими източници. В България се внасят антигенни тестове, чиято чувствителност и специфичност (98% чувствителност и 98% специфичност) е определена от самите производители. Според публикации във водещи списания достоверността на антигенните тестове е 60% [.....]

От значение, обаче, е и на кой ден от началото на заболяването се прави тестът. В моята практика съм наблюдавал два теста, направени един след друг, които дадоха негативен резултат, но (поради епидемиологична връзка) се направиха два теста на друга фирма, които излязоха положителни, а впоследствие се потвърди диагнозата КОВИД-19. Най-неприятно е, когато негативните резултати се приемат от лекарите – такъв пациент, например, беше лекуван 16 дни, като бяха сменени 6 антибиотика, съпругата боледува 5 дни с два антибиотика с температура 40 градуса и оздравя. Направеният впоследствие тест за антитела потвърди КОВИД-19, но за да не си загубят работата (необходимост от пътуване в чужбина), те почнаха да търсят начин за ваксиниране, което би било вредно за тяхното здраве.

**Антителни тестове** – тези, които се правят в болници, са много точни с 95% вероятност от преболедуване. В болшинството от случаите в България тестовете установяват наличие на вируснеутрализиращи и не-вируснеутрализиращите антитела, без да ги диференцират, като по този начин не може да бъде направена връзка между симптомите (температура), клиничната картина и появата на антителата.

Когато обаче ние наблюдаваме симптомите и лабораторните изследвания и появата на вируснеутрализиращите антитела, то връзката на появата на вируснеутрализиращите антитела и симптомите (клиниката) е очевидна, т.е. появяват се вируснеутрализиращите антитела, пациентът рязко се влошава, покачва се температурата до 40 градуса (слабо влияеща се от антипиретици), появява се задух, качва се CRP, феритин, LDH и в най-неблагоприятните случаи падат тромбоцитите, пада хемоглобинът поради лека хемолитична реакция и след един до три дни започва да се покачва креатининът и силно се повишават показателите на чернодробните проби, маркерите за увреждане на сърцето могат да се увеличат – тропонин, MB фракцията на креатининкиназата, креатинкиназа, което говори за мускулно увреждане, покачват се маркерите за панкреатично увреждане – амилаза и липаза, рентгенологични данни за засягане на белия дроб – т.нар. пневмонии тип матово стъкло (практически

се касае повече за съдов проблем, отколкото за белодробно увреждане – т.е. увредите са по типа на тромботична микроангиопатия, дължаща се на абнормална активация на комплемента. Гореописаните промени, заедно с наличието на значителен обем от гъст секрет, съдържащ хиалуронан, могат да доведат до бърза необходимост от интубация. Най-неблагоприятното развитие е начало на тромбозирание на всеки орган. И при най-правилното лечение ще има определен процент пациенти, които ще починат от усложненията на заболяването, който за възрастта - новородено до 79 г. е 1,5% от заболелите и 15% за тези, които са на възраст над 80 г. Нашата препоръка е да се въведат на повече места апарати определящи само вируснеутрализиращи антитела. При апарата на Орто Клиникъл Диагн. signal to cut off стойността 12 отговаря на титър 320, по класическата технология за определяне на антитела. Класическата технология за определяне на вируснеутрализиращи антитела е практически неприложима поради изискването на висок клас на защита на лабораторията, която го прави. В приложение ще представим случаи, при които се проследява появата на вируснеутрализиращи антитела, клиника и лабораторни изследвания.

**Диагностика на дихателна система** – В САЩ само 20% от пациентите в болнична обстановка се лекуват с антибиотици, а в доболничната система случаите на лечение с антибиотици са изключително малко.

Лечение с антибиотици се провежда, след като бъде изолиран бактериален причинител и се провери неговата резистентност към съответните антибиотици. Няма нищо по-лошо от това да се лекува бактерия с антибиотик, към който тя е резистентна – освобождава се още по-голямо пространство за нейното развитие. В съвременната медицина се използва PCR-технология, при която резултатът може да се получи в рамките на часове. Не е необходимо всяка болница да има такива апарати, те трябва да са в лабораторни центрове с такова местоположение, че всеки лекар да има бърз достъп до тях. Такъв апарат има в Националния център по хематология (НСБАЛХЗ) – носи се хрчка, може и слюнка, и се тестват 34 бактерии и вируси. В рамките на един ден се доказва бактериална резистентност/чувствителност. В Приложение 1 са показани бактериите и вирусите, които могат да бъдат изследвани, включително и SARS-CoV-2.

**Диагностика на гастро-интестиналния тракт.** При наличие на данни за остра КОВИД-19 микроангиопатия – рязко спадане на тромбоцитите с повече от 25%, спадане на хемоглобина и впоследствие увеличение на креатинина, е задължително болните да се изследват с PCR – панел гастро (Приложение 2): фецес в количество една чаена лъжичка. С този панел могат да бъдат открити патогенни бактерии от типа на Ешерихия коли (продуциращи шига токсин), шигела (причинява дезинтерия), Клостридиум дифициле и патогенни вируси (виж Приложение 2).

**Образна диагностика на бял дроб.** Определя се степента на засягане на белия дроб при пациенти в болнична обстановка, което определя терапевтичният подход и изходът от заболяването. Ако по време на изследването не може да се подава достатъчно кислород, процедурата крие риск за пациента.

Пример: При **постъпване** на пациенти в УМБАЛ „Св. Анна“, София:

(1) **В Инфекционно отделение**, със засягане на белия дроб над 30% до 10-14 ден от началото на заболяването се провежда успешно лечение с Ремдесивир. При засягане над 50% се включва задължително и реконвалесцентна плазма.

(2) **В Реанимация** при интубиране на пациенти с над 80% засягане на белия дроб не може да се има голяма надежда за излекуване на пациента и за това на близките трябва да се каже, че той е с минимални шансове за оцеляване. Така се минимализират очакванията за добър изход от страна на близките, както и евентуални заплахи за започване на съдебни дела и дори заплахи

за убийство, отправени към някои анестезиолози, които нямат никаква вина за състоянието на тези пациенти. Вината трябва да се търси в доболничната помощ от лекаря, които е изписал антибиотик, особено повече от един, за лечение на температурни състояния, които не са от бактериален произход.

**National Early Warning Score (NEWS) 2, САЩ - Индикатор за бързо определяне на динамиката на състоянието на пациентите.** Този индикатор би бил полезен, ако се приложи масово и у нас. Колкото е по-висока стойността на NEWS 2, толкова състоянието на пациента е по-тежко. Например, ако пациентът е постъпил с NEWS2 = 3 и след три дни има NEWS2 = 6, има обективен показател за влошаване на неговото състояние. И обратно - ако е постъпил с NEWS2 = 8 и след 5 дни има NEWS2 = 4 – има обективен показател за степента на подобрение. NEWS2 е особено подходящ, ако искаме да определим ефективността на даден лечебен продукт или хранителна добавка, сравнена с плацебо група (виж NEWS2 в Приложение 3). <https://www.mdcalc.com/national-early-warning-score-news-2>

**Диагностика за откриване на антитела срещу интерферони,** които ги правят функционално неактивни.

- Открити са изменения в човешката имунна система, които са причина за 20% от смъртността. Проучване, направено от 156 генетични имунологични лаборатории в света откри, че 20% от смъртния изход при КОВИД-19 се дължи на антитела, образувани срещу различни видове интерферони. Като при починалите пациенти над 80 години това е над 20%, при тези на 70-80 г. е 6% и при тези от 0 до 70 г. е 1,5%. Тези антитела са образувани ПРЕДИ заболяването от КОВИД-19 и се срещат при 0,2 % от общата човешка популация.

**Диагностика на гени за нарушена продукция на интерферони, свързани с хикс-хромозомата**

Друго изследване открива, че има дефектно образуване на интерферони, свързано с рецесивен ген с Х-хромозомата (жените имат две Х-хромозоми и това определя пола „жена“ , а мъжете имат една Х и една У-хромозома и това определя пола „мъж“). Поради тази причина този ген се изразява 100% при мъжете и е един от факторите за по-голяма смъртност при мъжете.

Последните две изследвания водят до фундаментални промени в терапията на голяма част от инфекциозните, автоимунните и раковите заболявания. Тези открития бяха направени в 156 водещи в света лаборатории по генетика и имунология.

Особено важно е пациенти с КОВИД-19 и тези автоимунни и генетични нарушения да бъдат открити със съответните изследвания за антитела и да получат най-добрата антивирусна терапия

[i] Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~ 4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~ 20% of COVID-19 deaths. [Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~ 4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~ 20% of COVID-19 deaths - PubMed \(nih.gov\)](#)

[ii] Misdirected antibodies linked to severe COVID-19. [Misdirected antibodies linked to severe COVID-19 | National Institutes of Health \(NIH\)](#)

## 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. [9] [10] [11]
- (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, студено-пресован сок 3x50 мл по време на храна (ако трудно се понася, да се разрежда с вода).

#### ПРИМЕРИ

- А. Прием на пробиотик Биоби, една капсула дневно. Ако се приема повече от 6 месеца, намалява вируса на Епщайн-Бар и цитомегаловируса, като се увеличават Т О-вите лимфоцити, които отговарят за убиването на вируси и ракови клетки
  - Б. Прием на бромхексин 3 пъти по една таблетка от 8 мг за един месец, месец почивка, повторение на приема за още един месец.
  - В. Прием на арония от изследван от нас източник. Три пъти дневно - по време на хранене 30-50 мл.
  - Г. Постоянен прием на пробиотик Биоби и един месец прием на бромхексин, един месец почивка и повторение на приема на бромхексин
  - Д. А и В заедно.
- Коментар: Най-добрата профилактика - Г или Д.

## I. ЛЕЧЕНИЕ ПО ВРЕМЕ НА ВИРУСЕН (СИМПТОМЕН) ПЕРИОД

Изключително важно е пациентите в домашна обстановка, болница и особено интубираните болни да извършват пронинг позата, ако това е възможно. Целта е белият дроб да се дренира по-добре, защото по гравитация секретите се стичат надолу към гърлото. Тя се прави по следния начин - поставя се шалте/одеяло на пода, застава се на колене, като ръцете се поставят на земята и главата опира ръцете, леко се покашля. Прави се пет пъти дневно по 30 мин. Обикновено след това упражнение се отделят обилни секрети, сатурацията се подобрява и температурата спада. [24], [25].

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

### 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% чувствителност и 99% специфичност, което прави 57% достоверност на метода [11]. 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:

### **КЛАС А Противовирусни лекарства и хранителни добавки**

Тези лекарства и хранителни добавки са преминали клинични изпитания, които водят до признаването им от всички лекари или ако са на национално ниво до признаване в съответната страна. Повечето представляват протеазни инхибитори.

Протеазните инхибитори се използват при лечението на други вирусни патогени като ХИВ и хепатит С, както самостоятелно, така и в комбинация с други противовирусни средства, посочват от компанията. "Справянето с пандемията от Covid-19 изисква както профилактика чрез ваксина, така и целенасочено лечение за тези, които се заразяват с вируса. Ние проектирахме PF-07321332 като потенциална перорална терапия, която може да бъде предписана при първите признаци на инфекция, без да е необходимо пациентите да бъдат хоспитализирани или в интензивни отделения", заяви главният научен директор Микаел Долстън.

Raxlovid (Ritonavir) – противовирусното лекарство на фирмата ПФАЙЗЕР е изследвано в клиничното проучване фаза 2 и 3 EPIC-HR (Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in High-Risk Patients) и намалява с 89% хоспитализацията или смъртността. Дозировката е една таблетка на всеки 12 часа за 5 дни. Лекарството инхибира вирусната репликация в стадия известен като proteolysis, който протича преди вирусната репликация. В предклиничните проучвания лекарството не даде мутагенни ДНК взаимодействия. Регистрацията на лекарството се извърши в рекордни срокове, като проучването EPIC-HR започна през юли 2021 г. след положителна фаза 1. Желателно е да се прилага колкото може по-рано до третия ден от началото на заболяването. Това важи за всяко едно противовирусно лекарство.

Компанията също така изучава интравенозно приложен антивирусен кандидат при хоспитализирани пациенти с Covid-19. "Двата кандидата (орален и интравенозен) заедно имат потенциала да създадат парадигма за лечение от край до край, което допълва ваксинацията в случаите, когато заболяването все още се проявява", посочи Долстън. Препаратът на Pfizer изостава от две други орални противовирусни терапии, които са в среден етап на изпитвания - първата е разработена от конкурента Merck & Co съвместно с Ridgeback Bio, а втора - от Roche Holding и Atea Pharmaceuticals.

В разработките за инхибиторите огромен принос има българския учен проф. Любомир Томов, особено в разработките на Ridgeback Bio.

Molnupiravir - противовирусно лекарство на фирмата МЕРК. 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% (новите проучвания говорят дори за 30%) и до много по-леко протичане на заболяването. [14]

**Remdesivir** – Понастоящем ремдесивир на Gilead Sciences е единственото лекарство, одобрено от Американската администрация по храните и лекарствата (FDA) за лечение на Covid-19.

В България Ремдесивир е 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. [13]

**Areprevir (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. [18] [19]

**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. [20], [21]

- **Антителата на фирмата Eli Lilly – 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. [22].

## 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 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. [2]

**Авирон Репид** – 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 - хранителна добавка, регистриран в Китай като лекарство и достъпен в България. 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.

**NB!** Продуктът е много подходящ за деца от 6 до 18 години в доза 3 пъти по една таблетка на ден. У нас дори има проведено проучване с байкавир за лечение на други вирусни заболявания при деца.

**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. [23]

**Бромхексин** (или подобен продукт **амброксол**) – 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 **Clopidogrel** 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 растройство. 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 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 дневно 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 НК клетките загиват при борба с коронавируса). Тези стойности са опасно ниски, защото е възможно бързо развитие на бактериална инфекция.

### **ТЕРАПИЯ ЗА РАЗТВАРЯНЕ НА ХИАЛУРОНАН**

Секретът, който се отделя при К-19 и покрива алвеолите, съдържа в по-голямата си част хиалуронан, който е много вискозен и много трудно се изхвърля от белия дроб. При интубирани болни, когато се подава 100% кислород, този секрет се превръща в субстанция, подобна на пластмаса и още повече затруднява газообмена в белия дроб, което води до допълнително намаляване на сатурацията. Затова при интубирани болни поддържането на сатурация 93-96% намалява смъртността и стойност на кислорода 98% е по-добра, отколкото стойност 100%. [38], [39]

В скандинавските държави се използва инхалация с ензими (хиалуронидази), които разтварят хиалуронана и улесняват изхвърлянето на секрета. [40]

В тази връзка, от изключително значение е прилагането на прониинг позата, която улеснява изхвърлянето на секрета (съдържащ фрагменти хиалуронан) от белия дроб. Вискозният секрет, съдържащ хиалуронан, е причина сиропите за отхрачване да са неефективни.

Фрагментите от хиалуронан директно увреждат ендотелните съдове на белия дроб.

Забележка. Интересен факт е склонността към свръх реакция при поставяне на ваксина срещу КОВИД-19 на жени, които имат филтри с хиалуронова киселина, която е близка по състав на хиалуронана.

**Химекромон** – регистрирано лекарство, което блокира образуването на хиалуронан.

Патоанатомични наблюдения установяват хиалуронан в белодробния паренхим в по-късните фази на заболяването. В тези фази, и особено в пост-ковидната фаза, ранното използване на химекромон води до подобряване на сатурацията в рамките на седмица от началото на приложението му.

## ХИДРАТИРАНЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ

Приемане на достатъчни течности – чай от лайка, липа, шипка, екстракт от джинджифил в студена вода. В много от западните протоколи е включен чай от джинджифил и куркума. Препоръчва се джинджифилът 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 прониинг 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 дневно 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 се препоръчва, 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 предизвиквало повръщането.

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

## NB! ДА НЕ СЕ ПРИЛАГА

1. Да не се прилага **Парацетамол** като средство за понижаване на температурата. Да се използват други средства – студени компреси на крайниците и челото, аналгин и др. подобни. Съвременните публикации показват, че прилагането на парацетамол влошава състоянието на болните от КОВИД-19 като се приема че това става по механизма на изразходване на глутатиона. [41,42]

2.

## ПРИМЕРНИ ТЕРАПИИ

А. (а) **Байкавир** - по схема на производителя плюс (б) кверцетин (2 пъти дневно по 500 мг) плюс (в) аспирин (400 мг един път дневно, а при висока температура и два пъти дневно, за предпочитане аспирин с витамин С, ефервесцентен), (д) витамин Д, ако е нисък (в България 80% от населението е с нисък витамин Д), (е) пробиотик Биоби (по една капсула дневно). С малък положителен ефект Цинк, Селен и Витамин С – по преценка на лекуващия лекар. Байкавир се дава до момента на поява на вируснеутрализиращите антитела, което най-често се случва между 9-12 ден от първите симптоми. Аспиринът се пие до 6-ия ден и се преминава на фраксипарин, ако се вижда, че пада сатурацията, или има температура, или има анормални кръвни показатели. Ако не могат да се направят изследвания, по-добре е да се приеме фраксипарин, за да не се достигне до животозастрашаващи състояния. За КОВИД-19 има риск от внезапна смърт, която не може да се предвиди, защото трудно се проследява активираната коагулация на комплемента.

Б. (а) **Авирон Рапид** - по схема на производителя плюс (б) Кверцетин (2 пъти дневно по 500 мг) плюс (в) Аспирин (400 мг един път дневно, а при висока температура и два пъти дневно, за предпочитане аспирин с витамин С, ефервесцентен), (д) витамин Д, ако е нисък (в България 80% от населението е с нисък витамин Д), (е) пробиотик Биоби (по една капсула дневно). С малък положителен ефект Цинк, Селен и Витамин С – по преценка на лекуващия лекар. Авирон Рапид се дава до момента на поява на вируснеутрализиращите антитела, което най-често се случва 9-12 ден от първите симптоми. Аспирин се пие до 6-ия ден и се преминава на фраксипарин, ако пада сатурацията, или има температура, или има анормални кръвни показатели. Ако не могат да се направят изследвания, по-добре е да се приеме фраксипарин, за да не се достигне до животозастрашаващи състояния. За КОВИД-19 има риск от внезапна смърт, която не може да се предвиди, защото трудно се проследява активираната коагулация на комплемента.

В. (а) **Друг противовирусен продукт**, който лекуващият лекар предпочита за терапията на КОВИД-19 плюс (б) Кверцетин (2 пъти дневно по 500 мг) плюс (в) Аспирин (400 мг един път дневно, а при висока температура и два пъти дневно, за предпочитане аспирин с витамин С, ефервесцентен), (д) витамин Д, ако е нисък (в България 80% от населението е с нисък витамин Д), (е) пробиотик Биоби (по една капсула дневно). С малък положителен ефект Цинк, Селен и Витамин С – по преценка на лекуващия лекар. Авирон Рапид се дава до момента на поява на вируснеутрализиращите антитела, което най-често се случва 9-12 ден от първите симптоми. Аспирин се пие до 6-ия ден и се преминава на фраксипарин. Ако не могат да се направят изследвания, по-добре е да се приеме фраксипарин, за да не се достигне до животозастрашаващи състояния. За КОВИД-19 има риск от внезапна смърт, която не може да се предвиди, защото трудно се проследява активираната коагулация на комплемента.

Г. (а) **АртемиК Рескю** – два дни и половина пет впръсквания под езика сутрин и вечер (с максимално задържане под езика) . На възрастни пациенти да се обърне внимание, че в началото има 2-3 празни хода на помпата, които не трябва да се броят. Задължително всички пациенти трябва да са предупредени за горчивия вкус на продукта, причинен от пелина в него, в противен случай е възможно повръщане, плюс (б) Кверцетин (2 пъти дневно по 500 мг), плюс (в) Аспирин (400 мг един път дневно, а при висока температура и два пъти дневно, за предпочитане аспирин с витамин С, ефервесцентен), (д) витамин Д, ако е нисък (в България 80% от населението е с нисък витамин Д), (е) пробиотик Биоби (по една капсула дневно). С малък положителен ефект - Цинк, Селен и Витамин С – по преценка на лекуващия лекар. Авирон Рапид се дава до момента на поява на вируснеутрализиращите антитела, което най-често се случва 9-12 ден от първите симптоми. За КОВИД-19 има риск от внезапна смърт, която не може да се предвиди, защото трудно се проследява активираната коагулация на комплемента.

**Д. АртемиК Съпорт** - 20 капки в лъжичка, поставени под езика. Сутрин и вечер за два дни и половина (с максимално задържане под езика). Задължително всички пациенти трябва да са предупредени за горчивия вкус на продукта, причинен от тамяна в него, в противен случай е възможно повръщане, дори поради неочаквания горчив вкус; за предпочитане аспирин с витамин С, ефервесцентен), (д) витамин Д, ако е нисък (в България 80% от населението е с нисък витамин Д), (е) пробиотик Биоби (по една капсула дневно). С малък положителен ефект Цинк, Селен и Витамин С – по преценка на лекуващия лекар. Авирон Рапид се дава до момента на поява на вируснеутрализиращите антитела, което най-често се случва 9-12 ден от първите симптоми.

### **Предпочитани терапевтични схеми**

1. Прием на А плюс Г
2. Прием на А плюс Д
3. Прием на Б плюс Г
4. Прием на Б плюс Д.

Причина за предпочитането на АртемиК е наличието на клинични проучвания за лечение на КОВИД-19, направени според изискванията за лекарства до фаза 2 и продължаването във фаза 3, вече като лекарство под името СиметРА.

**Е.** В някои страни пациентите в тази фаза взимат само лекарства, които свалят температурата – аспирин или парацетамол.

**Ж.** При високо-рискови пациенти (наднормено тегло, сериозни сърдечни заболявания, диабет, тежки бъбречни или чернодробни заболявания, онкологични заболявания, пациенти с висок News2-score) в тази фаза в домашна обстановка се включват моноклоналните антитела срещу вируса, например, на РЕГЕНЕРОН.

**З.** В болнична обстановка се ползват гореописаните лекарства (в от А до Д) плюс Ремдесивир при засягане на белия дроб над 30% до десетия ден от първите симптоми (по изключение до 14-ия ден, ако няма вируснеутрализиращи антитела) – д-р Петров, началник на инфекциозно отделение на УМБАЛ „Св. Анна“, София) използва тази схема с отлични резултати.

**И.** В болнична обстановка се ползват гореописаните лекарства (в от А до Д) плюс Ремдесивир плюс Реконвалесцентна плазма (2-3 сака, поради невъзможност да се изследва титърът на вируснеутрализиращите антитела) при засягане на белия дроб над 50% до десетия ден от първите симптоми (по изключение до 14-ия ден, ако няма вируснеутрализиращи антитела) – д-р Петров, началник на инфекциозно отделение на УМБАЛ „Св. Анна“, София) използва тази схема с отлични резултати.

**Й.** В болнична обстановка се ползват гореописаните лекарства (в от А до Д) плюс тези на Регенерон при засягане на белия дроб над 30% до десетия ден от първите симптоми (по изключение до 14-ия ден, ако няма вируснеутрализиращи антитела). Това е наше предложение, съобразено със световната практика.

**К.** В болнична обстановка се ползват гореописаните лекарства (в от А до Д) плюс Ремдесивир плюс тези на Регенерон при засягане на белия дроб над 30% до десетия ден от първите симптоми (по изключение до 14-ия ден ако няма вируснеутрализиращи антитела). Това е наше предложение, съобразено със световната практика.

Забележка: При всички терапии за деца (от А до И) за деца има Авирон Рапид за деца и терапията е според указанията на производителя. Байкавир също има дозировки за деца в указанията на производителя

Забележка: При всички терапии (от А до И) да се прави Пронинг поза, дори в болнична обстановка.

## II. 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. При приемане на дексаметазон, колхицин, ивермектин кръвните показатели, маркиращи възпалението (CRP, LDH, феритин, високи левкоцити), се активират малко, дори могат да останат с нормални стойности, но образуването на антитела се забавя и те най-често се формират на 15-20 ден от първите симптоми.

Забележка: Поради гореописания феномен общопрактикуващи лекари, специалисти от доболнична и болнична помощ започват безсмислено да включват антибиотици или да сменят антибиотичното лечение. В много болници у нас на пациентите се назначават по три антибиотика. Освен причините, които изброихме по-горе – а именно, че 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 увреждат функциите на тези жизнено важни органи.

### Антикоагулантна терапия

Публикувана версия 3.1., 06.07.2022 г. covidplasma19@gmail.com	©Проф. Чавдар Ботев, д-р Павлина Михайлова
---	--



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 оказали 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 тромбозиране. 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 е причина за внезапната смърт при пациентите с КОВИД-19, както в ранния стадий, така и при изписани от болницата пациенти. Известен е случаят с лекарката, която почина, когато отиде да си вземе епикриза от болницата 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 констатирали 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 прясно 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. [26]

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%. [27] [34]

**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. [28], [29]

**Антитела срещу С3 и С5 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. [31], [32], [33].

**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. [18], [19] 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, унищожават 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. [16] [17] [18] [19].

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

**Ресверитрол** – 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 да бъде спрямо листовката на производителя. В момента се работи върху инхалаторно приложение на продукта.

**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. Дозировка: 2 по 1 таблетка в цитокиновата фаза за 10 дни.

## 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 И ТЕРАПИИ

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.

**PREGNACO** – висококачествен протеин, който повишава бързо нивото на албумина при пациенти с КОВИД-19. Продуктът се използва за покачване на албумина при бременни жени и е клинично доказан.

## 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.

В началото на ковид-епидемията 90% от тежко болните пациенти бяха интубирани, но този метод на лечение се оказва неуспешен, особено в България. По-късни публикации показват, че в света вече се предпочита високодозна кислородна терапия при 90% от пациентите, а процентът на интубираните е само 10%. У нас отношението е обратно. Особено неблагоприятна е интубацията при ДЕЛТА варианта на КОВИД-19 и при пациенти с наднормено тегло.

## ПЛАЗМАФЕРЕЗА

Плазмаферезата изглежда най-логичният подход за лечение на най-тежките случаи, изхождайки от патогенезата – патологично активиране на комплемента, което е в основата на ковид-19 тромботичната микроангиопатия. Останалите тромботични микроангиопатии се лекуват най-успешно с плазмафереза: хемолитико-уремичен синдром (ХУС), атипичен ХУС, тромботична тромбоцитопенична пурпура или Болест на Мошкович (ТТП), катастрофален антифосфолипиден синдром, дисеминирана вътресъдова коагулация (ДИК).

Извършването на тази процедура изисква правилен избор (по отношение на дебита) на централен венозен път, голямо количество пряснозамразена плазма и интензивно отделение, в което се полагат адекватни реанимационни грижи. Особеност при плазмаферезата при КОВИД-19 пациенти: трябва да се обменят по-малки обеми плазма (1000-1500 мл), а не както при класическата плазмафереза, когато се правят 2-3 плазмени обмена (4-5 литра плазма).

## 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.

## ПРИМЕРНИ ТЕРАПИИ

Противовирусните лекарства в тази фаза се взимат до появата на рязко влошаване на пациента (намаляване на сатурацията или висока температура, или влошаване на лабораторните показатели за активност на заболяването – CRP, LDH, феритин, ниски Lu, нарушена коагулация, нарушения в чернодробните ензими и на показателите на бъбречните функции). Основните лекарства в тази фаза са Дексиметазон и Фраксипарин.

А. Дексаметазон в малки дози !!! – 6 мг сутрин (таблетка и половина от 4 мг, да се внимава!!! – в нашата практика пациент, получил рецепта за 4 мг, получава от аптеката 8 мг опаковка и приема двойна доза,

което увеличава много рисковете от странични реакции!!!), плюс нискомолекулярен хепарин (например фраксипарин) в **терапевтична** доза. В света терапевтичната доза е два пъти на 12 часа по 0,1 на 10 кг телесно тегло. В практиката в България, поради получаване на кървене при някои пациенти, на пациенти над 75 кг се дава терапевтична доза два пъти по 0,6, на пациенти от 55 до 75 кг се дава два пъти по 0,4, на пациенти до 55 кг се дава два пъти по 0,3 мг.

Б. Дексаметазон в малки дози !!! – 6 мг сутрин (таблетка и половина от 4 мг, да се внимава!!! – в нашата практика пациент получил рецепта за 4 мг, получава от аптеката 8 мг опаковка и приема двойна доза, което увеличава много рисковете от странични реакции!!!) плюс нискомолекулярен хепарин (например фраксипарин) в **профилактична** доза. В света профилактичната доза е един път на 24 часа по 0,1 на 10 кг телесно тегло. В практиката в България, поради получаване на кървене при някои пациенти, на пациенти над 75 кг се дава профилактична доза един път дневно по 0,6, на пациенти от 55 до 75 кг се дава един път по 0,4, на пациенти до 55 кг се дава един пъти по 0,3.

В. Метилпреднизолон - 40 мг на 12 часа венозно, плюс нискомолекулярен хепарин (например фраксипарин) в терапевтична доза. В света терапевтичната доза е два пъти на 12 часа по 0,1 на 10 кг телесно тегло. В практиката в България, поради получаване на кървене при някои пациенти, на пациенти над 75 кг се дава терапевтична доза два пъти по 0,6, на пациенти от 55 до 75 кг се дава два пъти по 0,4, на пациенти до 55 кг се дава два пъти по 0,3.

Г. Метилпреднизолон 40 мг на 12 часа венозно плюс нискомолекулярен хепарин (например фраксипарин) в профилактична доза. В света профилактичната доза е един път на 24 часа по 0,1 на 10 кг телесно тегло. В практиката в България, поради получаване на кървене при някои пациенти, на пациенти над 75 кг се дава профилактична доза един път дневно по 0,6, на пациенти от 55 до 75 кг се дава един път по 0,4, на пациенти до 55 кг се дава един пъти по 0,3.

Д. Прилагане на терапия А плюс ArtemiC Rescue - два дни и половина пет впръсквания под езика сутрин и вечер (с максимално задържане под езика). На възрастни пациенти да се обърне внимание, че в началото има 2-3 празни хода на помпата, които не трябва да се броят. Задължително всички пациенти трябва да са предупредени за горчивия вкус на продукта, причинен от пелина в него, в противен случай е възможно повръщане.

Е. Прилагане на терапия А плюс ArtemiC Support 20 капки в лъжичка, поставени под езика. Сутрин и вечер за два дни и половина (с максимално задържане под езика). Задължително всички пациенти трябва да са предупредени за горчивия вкус на продукта, причинен от тамяна в него, в противен случай е възможно повръщане.

Терапиите Б, В и Г се комбинират с ArtemiC Rescue или ArtemiC Support.

Ж. Прилагане на терапия А плюс Ресверетрол два пъти по 40 мл сутрин и вечер.

Терапиите Б, В и Г се комбинират с Ресваритрол.

#### Предпочитана терапия

А или Б или В или Г плюс един от видовете ArtemiC плюс Ресваретрол.

Забележка: При всички терапии (от А до И) да се прави проинг поза, дори в болнична обстановка.

### III. ФАЗА НА 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 патологично. 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. [35].

### **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.

## ПРИМЕРНИ ТЕРАПИИ

А. При пациент с постковидни оплаквания – ниско-молекулярен хепарин в терапевтична или профилактична дози (с предпочитание към терапевтичната) за 15 дни, последвана от тримесечна антикоагулантна терапия с Еликвис, Ксалерто, Прадакса. По изключение и финансови съображения - аспирин протект.

Б. Като терапия А плюс Химекромон за 15 дни в доза 3 пъти по едно или 3 пъти по две таблетки според теглото, 15 дни почивка, и още веднъж 15 дни в доза 3 пъти по едно или 3 пъти по две таблетки според теглото.

В. Включване самостоятелно за тримесечен период на следните продукти:Натаспин, Натокриназа, Фибролекс, Фиброзин и други с подобно действие. Да не се взимат два или повече едновременно!!! Терапията е индивидуална според особеностите на пациента и тежестта на прекараното заболяване. Когато продуктът е подходящо подбран, подобрението се наблюдава до 10 дни.

Г. При пациенти с перикардит в постковидната фаза – Колхицин по схема, дадена от кардиолозите.

Д. Към всички терапии от А до Г да се добави пробиотик Биоби по една капсула дневно.

Забележка: С особено внимание да се изследва коагулационен статус, Д-димер, който е показател за тромботичен процес. Много често в този период нарушенията на коагулацията по типа на комплемента се визуализират със съответните промени в лабораторните изследвания за всеки орган. За черен дроб например, ASAT, ALAT, GGT, за бъбречна функция - Urea, Creatinine, Uric Acid, за мускули – креатининкиназа (КК), за сърце – тропонин, КК – МВ фракция, за панкреаса – амилаза, липаза и за щитовидна жлеза – съответните хормони.

Забележка. Всички, които са прекарвали тежко КОВИД-19 една година (най-рано 6 месеца) след заболяването могат да направят при проф. Алтънкова (Имунологичната лаборатория на МБАЛ Лозенец, София) панела за аутоимунни заболявания.

Забележка. Изследване на микробиом: Всички, които са приемали антибиотици, особено онези, които са приемали повече от 20 дни и повече от два антибиотика, се очаква да имат намалено разнообразие на микробиома в червата, което ще улесни настаняването на патогенни видове бактерии на мястото на унищожените видове бактерии. Това ще доведе до взрив на (1) клостридиум дифициле – който в САЩ се счита за основен причинител на аутоимунните заболявания, (2) псевдомонас, (3) протеос, (4) масови гъбичкови инфекции, например, кандида албиканс и др. Много е вероятно намаляването на защитните сили на организма да доведе до увеличаване на вирусния товар на Епщайн-Бар вируса, Цитомегаловирус и други вируси, които съвременната медицина счита за значими фактори за появата на онкологични и други заболявания. Нарушаване на имунната система с очаквано намаляване на Т нулеви клетки, които при среща с нов вид вирус или туморна клетка се диференцират за тяхното унищожаване, т.е. според нас, ще бъде съкратена продължителността на живота.

### Научна справка:

[1] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34302700/>

[2] Протокол на Front Line Covid-19 CritiCaL Care Alliance, САЩ

[3] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33160066/>

[4] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531043721000842>

- [5] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531043721000842>
- [6] <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01283-z>
- [7] <https://www.nature.com/articles/s41598-021-95565-8>
- [8] <https://covid19plasma.eu/wp-content/uploads/2021/10/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D0%B1%D0%B8%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%BA%D1%8A%D1%82-%D0%91%D0%98%D0%9E%D0%91%D0%98-N.pdf>
- [9] <https://jim.bmj.com/content/early/2021/03/14/jim-2020-001747>
- [10] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7249615/>
- [11] <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1411>
- [12] <https://www.nature.com/articles/s41598-021-82428-5>
- [13] Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report в New England Journal of Medicine, February 25, 2021.
- [14] <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-investigational-oral-antiviral-molnupiravir-reduced-the-risk-of-hospitalization-or-death-by-approximately-50-percent-compared-to-placebo-for-patients-with-mild-or-moderat/>
- [15] <https://www.researchgate.net/publication/346136783> New possibilities for targeted antiviral therapy for COVID-19 Results of a multi center clinical study of the efficacy and safety of using the drug Areplivir
- [16] <https://www.mgcnutra.com/pages/scientific-information>
- [17] [https://swisspharmacanag-my.sharepoint.com/personal/e\\_janssen\\_swisspharmacan\\_ch/\\_layouts/15/onedrive.aspx?id=%2Fpersonal%2F%5Fjanssen%5Fswisspharmacan%5Fch%2FDocuments%2FMGC%2FArtemiC%20Study%20Results&originalPath=aHR0cHM6Ly9zd2lzc3BoYXJtYWNhbmFnLW15LnNoYXJlcG9pbmQuY29tLzpmOi9nL3BlcnNvbml9Zm5aLW5VUEVyaU1nP3J0aW1lPUtycW1SVHFaMlVn](https://swisspharmacanag-my.sharepoint.com/personal/e_janssen_swisspharmacan_ch/_layouts/15/onedrive.aspx?id=%2Fpersonal%2F%5Fjanssen%5Fswisspharmacan%5Fch%2FDocuments%2FMGC%2FArtemiC%20Study%20Results&originalPath=aHR0cHM6Ly9zd2lzc3BoYXJtYWNhbmFnLW15LnNoYXJlcG9pbmQuY29tLzpmOi9nL3BlcnNvbml9Zm5aLW5VUEVyaU1nP3J0aW1lPUtycW1SVHFaMlVn)
- [18] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04802382?term=Cimetra&draw=2&rank=1>
- [19] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05037162>
- [20] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/regn-cov2-antibody-combination-casirivimab/imdevimab-covid19-article-53-procedure-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/regn-cov2-antibody-combination-casirivimab/imdevimab-covid19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf)
- [21] Протокол на на СЗО за лечение на КОВИД-19, 24 09 2021 г. <https://www.who.int/news/item/24-09-2021-on-new-recommendation-for-treatment-of-covid-19-patients-who-calls-for-equitable-access-to-casirivimab-and-imdevimab-for-covid-19>
- [22] <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.12.20169359v1>
- [23] <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17476348.2021.1865809>
- [24] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7780863/>
- [25] <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202004-1331LE>
- [26] Публикация на Синайската група, Mount Sinai COVID-19 Anticoagulation Algorithm.
- [27] “Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19” в New England Journal of Medicine, February 25, 2021
- [28] <https://www.uhb.nhs.uk/coronavirus-staff/clinical-info-pathways/clinical-info-pathways-downloads/c156-tocilizumab-treatment-protocol.pdf>
- [29] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04356937>
- [30] Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications, Nature Reviews Rheumatology volume 16, pages581–589 (2020)
- [31] Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19, Nature Reviews Nephrology volume 17, pages46–64 (2021)



- [32] Complement C3 vs C5 inhibition in severe COVID-19: Early clinical findings reveal differential biological efficacy, Clin Immunol. 2020 Nov; 220: 108598
- [33] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04799743>
- [34] <https://www.recoverytrial.net/>
- [35] <https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/autoimmune-response-found-many-covid-19>
- [36] <https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/misdirected-antibodies-linked-severe-covid-19>
- [37] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8259552/> - Key summary of German national treatment guidance for hospitalized COVID-19 patients Key pharmacologic recommendations from a national German living guideline using an Evidence to Decision Framework (last updated 17.05.2021)
- [38] Hymecromone: A Clinical Prescription Hyaluronan Inhibitor for Efficiently Blocking COVID-19 Progression, Posted October 19, 2021, COVID-19 SARS-CoV-2 preprints from medRxiv.
- [39] COVID-19 generates hyaluronan fragments that directly induce endothelial barrier dysfunction, Published July 27, 2021, JCI Insight. 2021;6(17):e147472.
- [40] Use of Inhaled High-molecular Weight Hyaluronan in Patients With Severe COVID19: Feasibility and Outcomes (HA-COVID) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04830020>
- [41] Paracetamol-Induced Glutathione Consumption: Is There a Link With Severe COVID-19 Illness?
- [42] Paracetamol.....
- [43] Erythrocytes identify complement activation in patients with COVID-19.

### Грешки, които се допускат при лечение на КОВИД-19 у нас

- 1. В първите 6 дни от появата на симптоми антибиотик да се дава по изключение. Абсолютно недопустимо е да се дава антибиотик като противовирусно лекарство.**

В настоящия протокол на МЗ при липса на пневмония, в средна до тежка фаза, се препоръчват парацетамол и оводняване. Тази препоръка масово не се спазва, а се предписват антибиотици и кортикостероиди от самото начало на заболяването.

Могат да се дават противовирусни лекарства и особено такива, които имат доказано антиковид действие.

По приложения протокол на Front Line, САЩ, се лекуват десетки милиони пациенти по цял свят, вкл. и в България, без да се прилагат изобщо антибиотици.

Справка:

[1] Протокол на МЗ

[2] Насоки за лечение на КОВИД-19 в Германия

[3] Протокол на Front Line Covid-19 CritiCaL Care Alliance, САЩ

[4] Изследване ефективността на азитромицин при лечение на КОВИД-19 в Англия.

Azithromycin versus standard care in patients with mild-to-moderate COVID-19 (ATOMIC2): an open-label, randomised, trial, Lancet Respir Med 2021; 9: 1130–40

- 2. В първите 6 дни от появата на първите симптоми да не се прилага лечение с нискомолекулярни хепарини.**

Водещо в света е проучването за антикоагулантно лечение на Синайската група от клиники в Ню Йорк, което доказва, че правилната терапия води до най-ниска смъртност.

Справка:

[3] Протокол на Front Line Covid-19 CritiCaL Care Alliance, САЩ

[5] Публикация на Синайската група

- 3. В първите 6 дни от появата на първите симптоми да не се дават кортикостероиди.**

Такава е препоръката в Протокола на МЗ и на Протокола на СЗО, но тя не се спазва у нас. Основно свойство на кортикостероидите е да потискат имунната система, което по време на вiremия (първите 6 дни от симптомния период) улеснява репликацията на вируса. В началото на пандемията световното становище беше изобщо да не се дават кортикостероиди, за да не се активира вирусното заболяване. Но след проучване на лекари от Протокола на Front Line Covid-19 CritiCaL Care Alliance, САЩ, и доклад пред Сенатската комисия на САЩ, кортикостероидите станаха задължителна част от терапията в късната фаза на заболяването, което рязко намалява смъртността.

Справка:

[6] Протокол на на СЗО за лечение на КОВИД-19 от 24 09 2021 г.

[7] Клиничното проучване RECOVERY на 30 000 тежко болни пациенти

[8] Публикация "Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19" в New England Journal of Medicine, February 25, 2021.

#### **4. В болнична обстановка да се прилага максимум един антибиотик, а не три.**

КОВИД-19 се причинява от вирус и много често борбата на организма срещу вируса е съпроводена с влошаване, повишаване на температура в началния или по-късния период (при цитокиновата буря). Тази температура не се повлиява от антибиотици. В този момент, обаче, много лекари включват нов или втори, по-силен антибиотик. Това е опасно, защото антибиотиците унищожават чревната флора, която симбиозно с имунните клетки спомага за отделянето на пептиди за борба с вируси и бактерии.

В болнични условия трябва изследва бактериалният причинител и съответно на базата на антибиограма да се прилага съответният антибиотик и само в много редки случаи да се прилагат повече антибиотици.

Доказателство: У нас има болници, в които ковид-пациенти се лекуват без антибиотик и които имат много ниска смъртност и по-малко пост ковидни усложнения.

Справка:

[3] Протокол на Front Line Covid-19 CritiCaL Care Alliance, САЩ

#### **5. В болнична обстановка да се дават малки дози кортикостероиди**

Масово в нашите болници се използват много високи дози за дълъг период, което води до допълнителни увреди, без полза за пациента. В световната практика протоколът за лечение с кортикостероиди при хоспитализирани, включително тежко болни и интубирани, препоръчва малки дози кортикостероиди (6 мг дексаметазон или 2 пъти по 40 мг метилпреднизолон).

Справка:

[3] Протокол на Front Line Covid-19 CritiCaL Care Alliance, САЩ

[7] Клиничното проучване RECOVERY на 30 000 тежко болни пациенти

[8] Публикация "Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19" в New England Journal of Medicine, February 25, 2021.

#### **6. Ремдесивир като противовирусно лекарство трябва да се дава до 10-ия ден от първите симптоми на заболяването, по изключение до 14-ия ден само когато се установи липса на антитела.**

При клиничните проучвания за регистрация на ремдесивир продуктът показва много тежки странични реакции. Световната здравна организация го обяви като неефективен продукт за лечение на КОВИД-19. По тази причина той трябва да се дава, когато има вирус в организма. В противен случай няма полза за пациентите, а увеличава тежките увреждания на органите, което може да доведе до увеличение на смъртността.

При 532 пациента, лекувани с ремдесивир, тежките странични реакции са 131 (24,6%), а в контролната група от 516 души, тежките странични реакции са 163 (31,6%).

Справка:

[9] Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report в New England Journal of Medicine, February 25, 2021.

## **7 . Грешки при кислородотерапията**

По света тежко болните се лекуват с високодозова кислородна терапия, като интубирането се оставя като крайно средство. Затова в световно известни клиники интубираните болни са 10%, а пациентите на високодозова терапия – 90%. Много от нашите болници не желаят да ползват високодозова терапия, защото финансовите разходи са много големи. Други нямат достъп до необходимото количество кислород.

## **8. Реконвалесцентна плазма**

Правилното прилагане на реконвалесцентна плазма е изключително ефективен метод, който намалява два пъти смъртността при хоспитализирани болни. У нас този метод е евтин и лесно достъпен, тъй като вече има изградена мрежа на даряване и снабдяване на болниците с плазма.

Този метод не е отразен адекватно в протокола на МЗ. Реконвалесцентна плазма, богата на антитела, трябва да се прилага в първите 3 дни от хоспитализация, по изключение до 14-ия ден от началото на заболяването. Това се препоръчва и от Европейската комисия.

Проучването на Мейо клиник върху 35 000 души показва, че дори безразборното преливане на плазма намалява смъртността, а правилното приложение намалява смъртността от 32% на 16%.

Справка:

[10] Публикация на изследването на Мейо клиник, Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience, Version 1. medRxiv. Preprint. 2020 Aug 12., MedRxiv, Posted August 12, 2020.

[11] Публикация на сайта на Европейската комисия

## **9. Допълнителни средства за намаляване на смъртността**

При много болни се изследва само общият белтък, а не количеството албумин, който обикновено пада до 20-30 г/л, което е животозастрашаващо състояние. Корекцията трябва да се прави своевременно с Хумана албумин.

В Европа и у нас вече е разрешена хранителна добавка, която се произвежда в Швейцария – Artemic Resque и Artemic Support. Тя е във финална фаза на регистрация като лекарство под името Симетра. Нашият опит с тази добавка е много добър във всички фази на заболяването преди интубация.

## **10. Преливане на затоплени разтвори, особено през зимата.**

В много болници се преливат студени разтвори, които са съхранявани при ниски температури, а това е животозастрашаващо. При ниска температура се оставят и тежко болни пациенти, особено зимно време поради честото проветряване на помещенията, което не е добре за болните.

## **11. Трахеостомия**

При лична комуникация между д-р Ботев и водещи анестезиолози в страната е установено, че не извършването на трахеостомия между седмия и единадесетия ден води до бързата смърт на интубираните пациенти. Болният умира от инфекции или поради некроза, причинена от тръбата. В световната практика трахеостомия се прави само от най-добрите специалисти с най-добрите консумативи до десетия ден от интубирането.

## 12. Грешка в Протокола на МЗ

В протокола на МЗ се изтъква, че намаляването на тромбоцитите и лимфоцитите в хода на заболяването става за сметка на костния мозък. **Най-честият механизъм е друг** – лимфоцитите (клетките на имунната система) намаляват основно при неутрализирането на вируса, а тромбоцитите – защото участват в основния процес – тромботичната микроангиопатия. В основата на този процес стои активирането на системата на комплемента (система на съсирването), което не се знае от болшинството лекари у нас, които смятат, че проблемите в кръвосъсирването са чисто тромботични. Нарушенията в коагулацията при КОВИД-19 са двуетапни – първият етап е специфично запушване на най-малките съдове (тромботична микроангиопатия (процеса наподобява много Хемолитико Уремичния Синдром – изнесено като данни през 2020 г от проф. Цанков от Швейцария); вторият етап е тромбозирание – процес, който е познат добре на всички лекари в България.

Много важно е да се знае, че основната увреда при това заболяване е в малките кръвоносни съдове.

**13. При КОВИД-19 основната увреда е в малките кръвоносни съдове.** Поради това в повечето европейски страни се изписва антикоагулантна терапия, продължаваща три месеца след преболедуването (нискомолекулярни хепарини, еликвис, ксарелто, прадакса), както проф. Цанков от Швейцария, в интервю препоръча същото.

**14. Пронинг поза.** Широко известна и прилагана в цял свят. Извършването на тази поза в доболнична фаза, в ковид отделения и в реанимационните отделения би намалило рязко смъртността. Необходима е информационна кампания за ползите от нея, тъй като тя се прави на много малко места в страната. Нашият опит показва, че след като правят това упражнение по 30 минути 5 пъти дневно пациенти с храчки, температура и затруднено дишане наблюдават рязко подобрене на сатурацията и нормализиране на температурата. В реанимационните отделения, където това упражнение се прави, смъртността е значително по-ниска.

Справка:

[12] Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications, Nature Reviews Rheumatology volume 16, pages581–589 (2020)

[13] Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19, Nature Reviews Nephrology volume 17, pages46–64 (2021)

[14] Complement C3 vs C5 inhibition in severe COVID-19: Early clinical findings reveal differential biological efficacy, Clin Immunol. 2020 Nov; 220: 108598.

**15. При бременни жени с КОВИД-19: (1)** даването на антибиотици е още по-неблагоприятен фактор, отколкото при другите пациенми, **(2)** а в цитокиновата фаза, при променени лабораторни показатели или при прояви на затруднения в дишането трябва да се дават кортикостероиди – преднизолон и метил-преднизолон и да не се дава дексаметазон. В България много гинеколози отказват да бъде включено в лечението кортикостероиди с което рискуват живота на своите пациенти.

Справка:

[15] Guidance for Management of Pregnant Women in COVID-19 Pandemic.  
[https://www.icmr.gov.in/pdf/covid/techdoc/Guidance\\_for\\_Management\\_of\\_Pregnant\\_Women\\_in\\_COVID19\\_Pandemic\\_12042020.pdf](https://www.icmr.gov.in/pdf/covid/techdoc/Guidance_for_Management_of_Pregnant_Women_in_COVID19_Pandemic_12042020.pdf)

**16. В почти всички болници в България** липсват съвременни електрически повдигащи помощни средства за вдигане и преместване на лежащо болни, което създава огромни затруднения за персонала. При невъзможност за извършване на Пронинг поза при тежкоболните пациенти, това увеличава риска за смърт.

**17. В почти всички болници в България** се преливат кръвни продукти, но на много малко места има съвременни устройства за сухо затопляне на кръвните продукти. Неправилното затопляне на кръвни продукти води до риск от тежки реакции при преливането на кръвните продукти или до намаляване на тяхната ефективност. Това доведе до чудовищни изкривявания в кръвните центрове за взимане и съхранение на кръв (например пряснозамразена плазма) като затопляне на кръвните продукти преди експедиция. Въпреки направени лични доброжелателни забележки от д-р Ботев, нещата продължават в някои конкретни конкретни кръвни центрове. Затоплянето на пряснозамразена плазматрябва да се извършва непосредствено преди преливането за да се запазят факторите на съсирването, които се разрушават при размразено състояние на плазмата. Това означава, че на болните се преливат кръвни продукти с по-малко фактори на коагулацията, което е риск за живота им особено при големи операции.

**18. Във всяко интензивно отделение трябва да има** на хартиен или електронен носител Oxford Handbook of Acute Medicine, Oxford University Press, 2019., където лекарите могат много бързо да си направят справка. Например при пациент при който правилно бе поставена диагнозата хипер осмоларна кома, изглежда логично да се прелива разтвор на 5%-на глюкоза, което обаче води до смърт на пациентите. В Ръководство на Оксфорд терапията е вливане на физиологичен разтвор. При болните от КОВИД-19 в интензивни отделения се наблюдават предкоматозни хиперосмоларни състояния с висока глюкоза и висок натрий, поради това подходът трябва да е както е препоръчано в Ръководството на Оксфорд – преливане на физиологичен разтвор.

**19. Във всяко интензивно отделение трябва да има** до леглото на болен съвременен аспиратор за премахване на секрети от гърлото на пациентите.

**20. Във всяко интензивно отделение трябва да има** резервни апарати за високодозова кислородотерапия и интубация, за да се гарантира живота на пациентите при техническа повреда на апаратите.

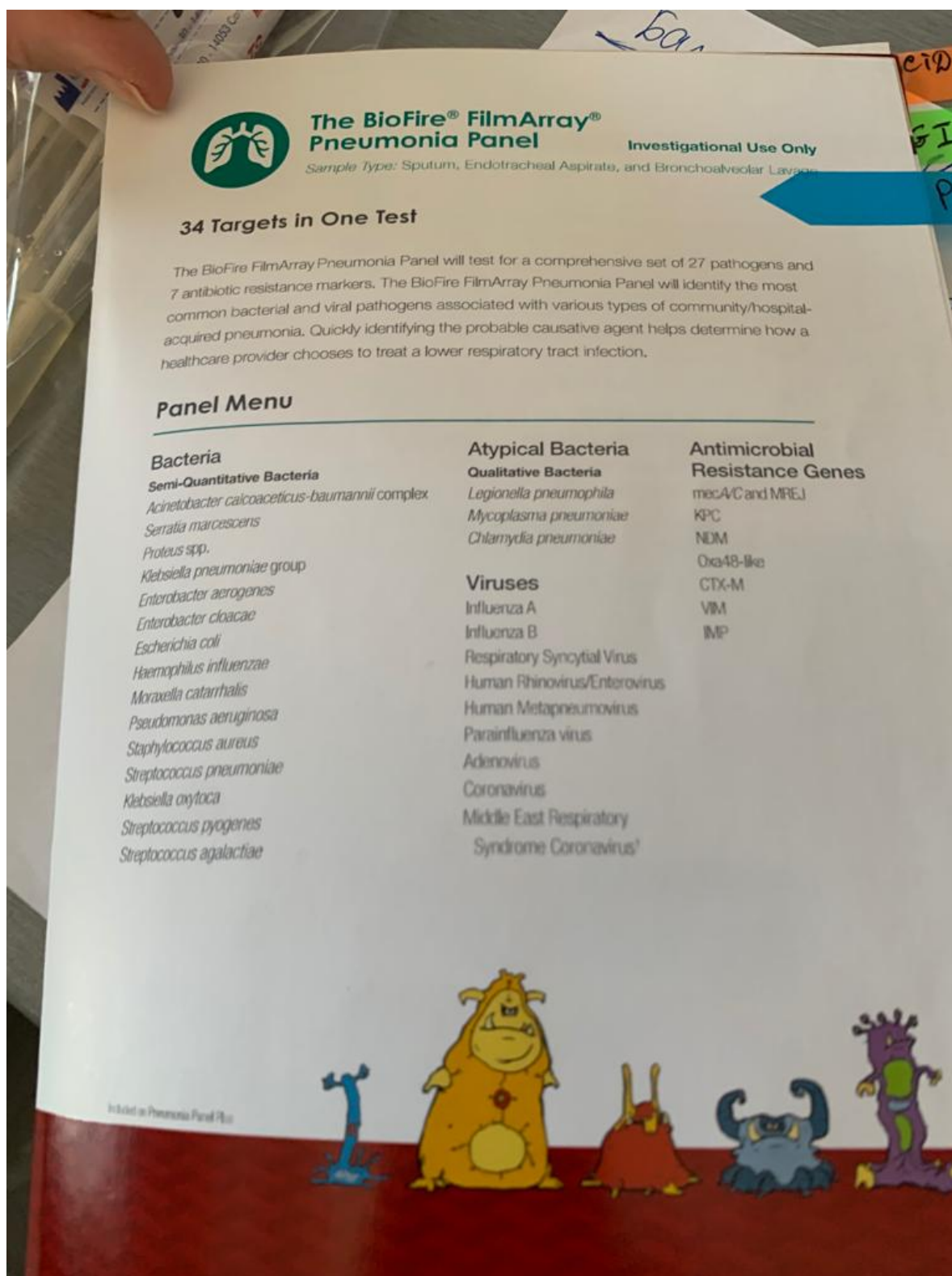
**21. Съвременната микробиологична диагностика** се основава на PCR-диагностика дори при бактериални инфекции. С някои апарати може да се направи едновременна диагностика на бактерии, вируси и да се изследва резистентността на тези бактерии към антибиотици. Ако още в самото начало се знае към кои антибиотици е резистентен конкретен щам, няма да се стига до прилагането на неефективни антибиотици. Това би довело до значително намаляване на продължителността на болничния престой и до повече шансове за спасяване на пациентите, при които заболяването протича тежко. Примерен тест за пневмония чрез такъв апарат дава информация за 34 вида патогенни бактерии и вируси. Коронавирусната инфекция дава шанс

тази диагностика да бъде въведена широко в цялата страна, с което нашата микробиология ще се доближи до тази на напредналите европейски страни и САЩ.

В момента се наблюдава голяма резистентност към антибиотични терапии и всяко неправилно приложение на антибиотици я увеличава. Има щамове, които са резистентни към абсолютно всички антибиотици. Разпространението на такъв щам в болница води до вътреболнична инфекция, което е катастрофално. В западните страни такива болни се изписват, за да починат в къщи.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Панел Пневмония към раздел .....



The BioFire® FilmArray® Pneumonia Panel

Investigational Use Only

Sample Type: Sputum, Endotracheal Aspirate, and Bronchoalveolar Lavage


### 34 Targets in One Test

The BioFire FilmArray Pneumonia Panel will test for a comprehensive set of 27 pathogens and 7 antibiotic resistance markers. The BioFire FilmArray Pneumonia Panel will identify the most common bacterial and viral pathogens associated with various types of community/hospital-acquired pneumonia. Quickly identifying the probable causative agent helps determine how a healthcare provider chooses to treat a lower respiratory tract infection.

### Panel Menu

Bacteria	Atypical Bacteria	Antimicrobial Resistance Genes
<b>Semi-Quantitative Bacteria</b>	<b>Qualitative Bacteria</b>	
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>mecA/C</i> and <i>MREJ</i>
<i>Serratia marcescens</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	KPC
<i>Proteus</i> spp.	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	NDM
<i>Klebsiella pneumoniae</i> group		Oxa48-like
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<b>Viruses</b>	CTX-M
<i>Enterobacter cloacae</i>	Influenza A	VIM
<i>Escherichia coli</i>	Influenza B	IMP
<i>Haemophilus influenzae</i>	Respiratory Syncytial Virus	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Human Rhinovirus/Enterovirus	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Human Metapneumovirus	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Parainfluenza virus	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Adenovirus	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	Coronavirus	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus <sup>1</sup>	
<i>Streptococcus agalactiae</i>		

Included on Pneumonia Panel Plus



## ПРИЛОЖЕНИЕ 2



## PCR на чревна флора - гастро-интестинален тракт

### Фецес

*Entamoeba histolytica*.

*Cryptosporidium* spp.

*Giardia lamblia*

*Cyclospora cayetanensis*

*Vibrio vulnificus*.

*Vibrio parahaemolyticus*

*Vibrio cholerae*

*Campylobacter* spp. (*C. jejuni*, *C. upsaliensis*, *C. coli*) D((DNA)(DNA))

*Salmonella* spp..

*Clostridium difficile* toxin A/B.

*Yersinia enterocolitica*.

Enteroaggregative *E. coli* (EAEC)

Enterotoxigenic *E. coli* (ETEC).

Enteropathogenic *E. coli* (EPEC).

Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC) O157:H7

Enteroinvasive *E. coli* (EIEC) / *Shigella*.

*Plesiomonas shigelloides*

Human adenovirus F40/F41

Norovirus GI.

Norovirus GII.

Rotavirus A.

Astrovirus

Sapovirus GI, GII, GIV, GV.

Коментар:

(+) пол. *Giardia lamblia*

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

**National Early Warning Score (NEWS) 2**

Определя тежестта на протичане на заболяването на пациента и подсказва необходимостта за спешна интервенция при пациенти, нуждаещи се от животоспасяващи грижи.

Дихателна честота в минута	≤ 8 9-11 12-20 21-24 ≥25	+3 +1 0 +2 +3
Хиперкапнична дихателна недостатъчност	Не	Да
Дишане на атмосферен въздух или пациентът е на кислород	Дишане на кислород Дишане на атм.въздух	+2 0
Температура	≤ 35 C 35,1-36,0 C 36,1-38,0 C 38,1-39,0 C ≥ 39,1 C	+3 +1 0 +1 +2
Систолно налягане	≤ 90 91-100 101-110 111-219 ≥220	+3 +2 +1 0 +3
Пулс	≤ 40 41-50 51-90 91-110 111-130 ≥ 131	+3 +1 0 +1 +2 +3
Съзнание	Адекватен  Новопоявила се Обърканост, по отношение на отговор на звуков сигнал , по отношение на отговор на болка или въобще не реагира	0  +3
Дали е пациент болен от КОВИД-19	Доказано позитивен Подозрително за болен Малко вероятно Доказано негативен за КОВИД-19	

## **ПРИЛОЖЕНИЕ 4**

### **АНАЛИЗ НА ПОКАЗАТЕЛИТЕ ОТ ПЪЛНА КРЪВНА КАРТИНА, БИОХИМИЯ И КОАГУЛАЦИЯ**

#### **ПКК с диференциално броене**

**Le** – Поради това, че КОВИД-19 е вирусно заболяване, стойностите на левкоцитите в симптомната фаза рядко са повишени и се движат от 4 до 7 G/L обикновено. Ако има насложена бактериална инфекция, то те могат да бъдат повишени в тази фаза. Стойности 9-10 G/L, въпреки че са в норма, на практика показват бактериална активност.

Задължително ПКК се прави с диференциално броене, защото лимфоцитите могат да достигнат критично ниски нива поради ангажирането им с унищожаването на вируса.

**Ly** - Стойности от 0,4-0,5 G/L показват тежък имунен дефицит, като това би могло да е индикация за включване на един антибиотик. Аз лично при тези стойности не включвам антибиотик, но сериозно наблюдавам промяната на този показател във времето чрез редовни изследвания.

**Hb** – Хемоглобинът е индикатор за състоянието на еритроцитите. Този показател е вероятната причина мъжете да боледуват по-тежко от жените, тъй като този показател е по-висок при тях. При КОВИД-19 върху еритроцитите се появяват рецептори за Комплекента, за които се захващат имунни комплекси, по-специално фракциите C3b и C4d. Това води до по-трудно преминаване на еритроцитите в микросъдовете и е един от факторите за Тромботичната микроангиопатия. [43].

При тромботичните микроангиопатии се наблюдава феномена на затруднено преминаване на еритроцитите през най-малките съдове и те започват да се разрушават. Именно фрагментите от мембраните на еритроцитите са един от най-мощните фактори за активиране на коагулацията от типа на тромбоза. Този феномен трябва да се има предвид при извършване на процедури като хемодиализа и плазмафереза, т.е. ако процедурата продължи по-дълго или пък се работи при наляганя над 100 мм живачен стълб, този процес на разчупване на еритроцитите може да се засили и клинично да се прояви като рязко спадане на сатурацията, както и да се повишат стойностите на индиректния (неконюгиран) билирубин, и рязко да се засили коагулацията.

При КОВИД-19 тромботичната микроангиопатия е почти идентична с тази при ХУС - хемолитико уремичен синдром или ТТП – тромботична тромбоцитопенична пурпура или болест на Мошкович. При тях обикновено има рязко понижаване на броя на тромбоцитите в кръвта и 1-3 дни след това спада хемоглобинът поради разрушаване на еритроцитите. Ако се налага кръвопреливане поради много ниски стойности на хемоглобина, е необходимо първо да се използва еритроцитен концентрат, произведен преди не повече от десет дни.

(следва - добавено на 28. 11. 2021)

**Thr** – Тромбоцити. Много важен показател при КОВИД-19. При 25% намаляване - първият принцип за започване на тромботичната КОВИД микроангиопатия, т.е. в този момент съдовете вече са запушени.

От следващия ден (или дни) започва покачване на LDH, което е белег за некроза в различни органи и тъкани. LDH има пет подфракции и дори може да се отифиренцира степента на некроза в пет различни органа. Другите промени (запушванията на съдове), които също настъпват ден или дни след падането на тромбоцитите, са съответно:

- **за белия дроб** – засягане на белия дроб по типа на тромботичната ангиопатия. Най-важният показател тук е сатурацията, който трябва да се контролира от първия ден на симптомите. Микросъдовете на белия дроб са най-големи, като по този начин той се пази от тромбози (40

мкм), но тук има и масивна некрози, които се дължат на унищожаване от вируса на пневмоцитите от втори тип, които произвеждат сърфактанта. Отделно в алвеолите се натрупва вискозен секрет от хиалуронан и започва интерстициален процес в белия дроб. Рентгенологично този феномен се вижда като пневмония – тип „матово стъкло“. Думата пневмония, според нас, неправилно се използва в целия свят, защото повечето лекари я считат за тригер за включване на два или три антибиотика, което води до фатални последици. При използване на екзозомна терапия (в Израел) за няколко дни „пневмонията“ изчезва, което доказва, че се касае основно за съдов проблем, а не за пневмония. Имаме наблюдения върху пациенти с много сериозно засягане на белия дроб, отиващи към интубация, и дори интубирани пациенти, при които пневмонията изчезва в рамките на 4-5 дни след използване на нашия Протокол. Всичко казано по-горе обяснява защо прониинг позата трябва да се използва във всички стадии на КОВИД-10 и според публикации води до намаляване на смъртността с 64%.

- **за миокарда** – покачване на тропонина, МВ-фракцията на креатинкиназата, креатинкиназа. Покачването на тези три маркера може да бъде по-голямо дори от покачването им при инфаркт на миокарда, защото се запушват всички малки съдове на сърцето, докато при инфаркт има некроза само на тази част, в която има запушен съд.

Много чести са аритмии вследствие на тези запушвания. Колкото повече се подобрява общото състояние на болния, толкова повече сърдечният ритъм се нормализира. Интересен е феноменът, наблюдаван при млади мъже - да изпаднат в брадикардия (сериозно забавяне на пулса около и под 50 удара в минута), артериалното налягане се колебае в много голям диапазон - от много ниско до много високо - и тук е важно да се опита обемно регулиране на кръвта и до минимум да се ползва допамин и норадреналин.

- **за мускули** – повишава се маркерът креатинкиназа, клинично се проявява с болки, които могат да продължат и в постковидния период. Тези болки се повлияват от АРТЕМИК Рескю и Съпорт или фраксипарин.

- **за панкреаса** – покачват се ензимите амилаза и липаза. Също белег на запушване на малките съдове на панкреаса.

- **за черен дроб** – ASAT, ALAT, GGT. Нарастването на тези маркери над нормата е също белег за запушване на малките съдове в черния дроб. При наличие на КОВИД-19 и даване на антибиотици може да се достигне до много тежко увреждане на черния дроб. Винаги, при много високи стойности на трансаминазите, трябва да се мисли за възможност за наслагване или активиране на друго вирусно заболяване (най-често хепатит-В, хепатит-С, хепатит-Е или хепатит-А).

Черният дроб произвежда един много важен белтък – албумин. Той задържа течностите в кръвоносните съдове, при ниските му стойности бъбреците не могат да функционират нормално, а също така той е транспортен белтък за много молекули. При недобре функциониращ черен дроб производството на албумин намалява силно и това води до животозастрашаващи състояния по много механизми. При нисък албумин течностите се насочват към тъканите и се получават отоци на съответните тъкани и органи.

В черния дроб се произвеждат и повечето от факторите на кръвосъсирването. При нарушена функция могат да се получи или кървене, или тромбози – и двете са застрашаващи живота състояния.

- **за щитовидна жлеза** – най-често се покачва fT4, като за пълнота винаги се пуска пълният набор от хормони и антитела – TSH, fT4, fT3, TAT и MAT. При наше наблюдение при случаен подбор на изследвани пациенти почти в терминално или тежко състояние – интубирани (34 пациента) при 29 от тях открихме промени в маркерите за щитовидна жлеза.

- **за бъбреци** – При запушване на микросъдовете на бъбреците се нарушава тяхната функция и съответно се повишават маркерите – креатинин, урея, пикочна киселина. Бъбреците и мозъкът са органите с най-тесни микросъдове, затова увредите в тях могат да бъдат най-големи. След увреждането на бъбреците, ако нещата се развиват благоприятно, бъбреците минават в полиурична фаза, при която могат да се отделят от 6 до 8 литра урина, която се дължи на това, че те не могат да концентрират урина. В този момент е най-добре да се прелива физиологичен разтвор с добавен калий. Не са подходящи разтвори като Рингер, защото силно затрудняват тази фаза и бъбрекът отново може да спре да функционира.

При увреда на бъбреците са ефективни основно две процедури: хемодиализа и плазмозамена. И двете процедури е желателно да се работят при възможно най-малкото налягане, което да не надвишава 100 мм живак. При по-голямо налягане започва разчупване на еритроцитите и това води до рязко спадане на сатурацията и започване на тромботичен процес, и дори внезапна смърт. Личният ми опит и наблюдение показва, че при такива пациенти, когато се прави плазмен обмен, първите процедури трябва да са само с 1,2-1,5 литра и да се заместват с пряснозамразена плазма и по изключение с хуманалбумин. Предпочита се плазма, защото в нея има всичко, което се намира в нормалната кръв.

- **за мозъка** - При запушване на микросъдовете на мозъка пациентите стават неадекватни и могат да стигнат и до коматозно състояние. При КОВИД-19 има един изключително неприятен феномен, който също може да бъде фатален – както пациентите изглеждат много добре, внезапно припаднат, при което могат да си ударят главата. Особено опасно е да търсят лекарства за себе си или за близки и да припаднат, докато шофират. Наблюдавали сме болни, които се влошиха много, поради това че са правили неконтролирани движения и са паднали от леглото. Основни лекарства в този период са фраксипарин и дексаметазон. В никакъв случай не бива да се дава Манитол (често предпочитан терапевтичен подход от невролозите). Много характерен симптом за исхемията на мозъка е главоболието. То не се повлиява от никакви лекарства, включително и от морфин. По наши наблюдения при 80% от болните при прилагане на АРТЕМИК Рескю и Съпорт това главоболие изчезва на следващия ден или значително се редуцира и става поносимо. При по-тежките случаи промените в съзнанието могат да градират във възходяща скала: обнобиация, сомнолентност, сопор и кома. Това може да бъде допълнителна причина за падане от легло. Когато са в тежко състояние, болните не помнят разговора си с лекаря. При този тип главоболие е много лошо да се дава парацетамол, защото усилва самото заболяване. Аналгин може да се приема, но като цяло не е особено ефективен. Главоболието може да е силно до степен, че болните да желаят да се самоубият, като казват, че се въздържат само, защото имат деца. Особено характерно е главоболието при появата на вируснеутрализиращите антитела (между 9-12 ден или в по-широкия интервал 8-15 ден).

При имунокомпрометирани болни появата на вируснеутрализиращи антитела може да бъде до 30 дни или въобще те да не се появят. Появата на вируснеутрализиращи антитела и тяхното свързване с частици вирус, намиращи се в ендотелните клетки на съдовете или в други органи и тъкани, води до поява на температура до 40 градуса, която може да трае от 2-5 дни. В този период (8-15 ден) при наличието на такава температура се започва погрешно включване на

един антибиотик и всеки следващ ден се добавя по още един, докато станат три. Това води до катастрофални последици в дългосрочен план за болния – т.е. увреждане на много органи и системи, дори до смърт. Нашите наблюдения показват, че без антибиотици в този период е най-добре, а още по-добре е, ако в този период е започнато лечение с Дексаметазон, АРТЕМИК Съпорт или АРТЕМИК Рескю, Ресверитрол и Колхицин.

Загубата на обоняние и увреждането като цяло на мозъка става по пътя на сиаловата киселина и рецепторите за сиалова киселина като най-засегнат е мозъкът.

- **за кожата** – запушването на съдовете на кожата може да доведе до чудовищни размери на некроза, затова е много важно лежащите болни да бъдат с антидекубитален дюшек.

- **за очите** – симптоматика - фотофобии.

- за **слуха** – промени в слуха.

- за **вкуса** – промени, които могат да доведат до чувство за отвратителен вкус на храни, приемани като предпочитани.

- за **полова система** (яйчници, тестиси) - също се засягат.

- за **надбъбречни жлези**

- за **хипофизата**

- **за температурата** – ниската температура на човешкото тяло е един от на-големите рискови фактори за ускоряване на тромботичната микроангиопатия, защото в процеса се включва и аглутинация на тромбоцитите чрез активиране на рецепторите на сиаловата киселина, и отделно самите еритроцити имат рецептори, на които се закрепват фракции на комплемента и това довежда до там, че тези еритроцити трудно минават през малките съдове и ги запушват.

- за **крайниците** – съдовите хирурзи станаха свидетели на изключително бързо развиващо се запушване на съдове, които не се повлияват от хепарин и изискват ампутация. Те не се повлияват от хепарин или нискомполекулярни хепарини, защото запушването протича по тип активация на комплемента.

## Кръвопреливане и плазмапреливане

Един от рисковите фактори за тежко протичане на КОВИД-19 е високият хемоглобин. Колкото е по-висок хемоглобина толкова е по-гъста кръвта и по трудно протича през малките съдове. Затова при пациенти с хемоглобин над 160 може да се направи кръвопускане като се отдели 200 мл кръв и се налее физиологичен разтвор 500 мл (отделени 100 мл от него и заменени със 100 мл 20% хуманалбумин). Тази процедура се извършва лесно като физиологичния ЗАТОПЛЕН разтвор се пусне да изтича към болния, и след изтичане на 100 мл се поставя игла 18G с трипътник. Хуманалбуминът се взема със спринцовка 50 куб.см на Браун, която е фабрично свързана със игла 14G, т.е. голямата спринцовка се напълва с въздух – хуманалбуминът се поставя на маса, вкарва се в горната му част въздуха, вдига се за да се напълни спонтанно спринцовката с хуманалбумин. Иглата се отвива и се

оставя на хуманалбумина а със спринцовката чрез трипътника се прехвърля в банката с физиологичен разтвор. Тази процедура се повтаря още един път, за да се прехвърлят общо 100 мл хуманалбумин. Към банката с физиологичен разтвор и хуманалбумин се добавя една аампула калиев хлорид от 10 мл. Така полученият разтвор може да се вкара много бързо, защото отговаря на нормалните електролити на плазма и няма риск от спиране на сърдечната дейност.

При извършване на процедурата плазмафереза честотата на сърдечната дейност контролирам чрез вливане на калий и калций. При нисък калий сърдечната честота се увеличава, а при висок калий сърдечната честота се забавя. При калция е обратно, т.е. при нисък калций сърдечната честота се намалява, а при висок калций, тя се ускорява. При неправилно приложение на калий и калций (даване на големи количества) може да настъпи смърт, като при висок калций сърцето спира в систула, а при висок калий сърцето спира в диастола.

При кървене и спадане на хемоглобина при КОВИД-19 повечето лекари преливат само еритроцитен концентрат, което е много погрешен подход, защото се получава рязко сгъстяване на кръвта. Правилният подход е, освен еритроцитен концентрат, да се прелива задължително една или две единици (300–350 мл) пряснозамразена плазма и по този начин да се получи реална кръв. Прясно замразената плазма може да бъде заменена с преливането на хуманалбумин, който е вкаран във физиологичен разтвор. Преливането само на хуманалбумин (концентрира) води до дехидратация на органите, което се използва при други състояния. Интересен е фактът, че по време на Втората световна война масивните кръвозагуби са се замествали успешно с разтвори, съдържащи 10% еритроцити и 90% плазма, която се е получавала от изсушена човешка плазма. По време на Втората световна война в някои страни се е ползвала и животинска плазма, която при първото преливане е давала алергични реакции, но пациентите са ги преживявали, докато второто преливане е имало фатални последици.

**Важно!** Еритроцитните концентрати трябва бъдат взети с филтри за обезлевоцитяване, за да се намали рискът от тромботични процеси при преливане на тези кръвни продукти. При преливането до леглото на болния да се прелива с филтър 40 мкм (каквито са размерите на най-малките белодробни съдове) с цел да се предотврати запушването на тези малки съдове.

**CRP** – това е един от най-точните маркери за степента на възпаление при КОВИД-19. Повлиява се от кортикостероиди. Това повлияване се доказва като при много високи стойности на CRP се дават кортикостероиди. CRP стига до нула, спират се кортикостероидите. CRP се качва отново до високи стойности. Включват се отново кортикостероиди и CRP отново пада.

Високите стойности на CRP е другата причина, поради която много лекари изписват антибиотици.

При високи стойности на CRP и лечение с кортикостероиди антибиотик трябва да се включи, ако е висок прокалцитонинът, който е маркер за бактериална инфекция. Аз лично ползвам и PCR диагностика, където с едно изследване на храчка или слюнка в рамките на един ден се получава точна информация за 34 патогенни бактерии и вируси от белия дроб, както и за резистентност към антибиотици. Успоредно с този тест пускам и подобен PCR тест на фецес, където се откриват най-честите 20 бактерии, вируси и паразити. Едновременно се пуска и уротест, където с PCR се откриват 6 патогена. След тези тестове започвам правилна антибиотична терапия.

**LDH** – лактатхидрогеназа е маркер за некроза на тъкани. Могат да се отдиференцират пет фракции от различни органи, т.е. може да се каже в каква степен е некрозата за съответния орган.

**Феритин** – маркер за възпаление.

**IL-6** – маркер за възпаление в цитокиновата фаза и при високи стойности може да послужи и като индикация за използване на антитела срещу интерлевкин 6.

**Албумин** – албуминът е белтък и изключително важни свойства в човешкото тяло – задържа течностите в съдовото русло, осигурява правилно функциониране на бъбреците и при ниски стойности диуретиците като Фуранрил не работят. Отделно албуминът има и транспортни функции за много биоактивни молекули. Ниските стойности на албумина при тежко болните КОВИД-19 пациенти са една от основните причини за смъртността при това заболяване. При преливане на албумин сложен във физиологичен разтвор се увеличава обемът кръв, което е правилното решение при хипотония и хипотермия, отделно по този начин се намалява и нивото на фибриногена. Високият фибриноген води до висок вискозитет на кръвта, което е изключително неблагоприятно при КОВИД-19. Ковид тромботичната микроангиопатия е нов вид микроангиопатия с високи стойности на фибриноген – досега съществуващите бяха с ниски или нормални стойности на фибриногена.

**Антифосфолипидни антитела** – наличието им е изключително неприятен фактор за тромбозата, поради което трябва да се изследват.

**С3 и С4 фракции на комплемента.** При рязко падане на тромбоцитите задължително се изследват тези фракции на комплемента, и обикновено те са по-ниски от референтните стойности. Това говори за коагулопатия по типа на комплемента. Интересува ни С5b фракцията на комплемента, която най-точно показва степента на запушване на малките съдове, но не може практически да се измери и за нея съдим по С3 и С4,

Внезапната смърт след ваксини (не само при КОВИД-19, а и при грипни) протича по патологичен тип активиране на комплемента. През 2020 година Южна Корея реши да ваксинира 30- милионното си възрастно население. Обикновено при таково мащабно количество на ваксиниране се очаква да има 3-4 смъртни случая по типа на комплемента. При достигане на 7 милиона ваксинирани починаха около 25 ваксинирани, което доведе до голям скандал и спиране на ваксинационния процес.

Този феномен на внезапна смърт наблюдавахме при пациенти, които са преболедували и в кратък период (2-3 месеца след преболедуването) се ваксинираха и след около 3 месеца починаха с клиниката на тромботична микроангиопатия, т.е. тромбоцитите рязко спаднаха до  $10-20 \cdot 10^9$  поява на главоболие, засягане на бъбреците.

По подобен механизъм се наблюдават промени с клиниката на радикулити и неврити. В този случай се препоръчва терапия с нискомолекулярен хепарин за един месец. При падане на тромбоцитите с 25% за едно денонощие, освен измерването на С3 и С4 фракции на комплемента, трябва да се измери и нивото на ADAMST-13, с което да се определи дали не се касае за тромботична тромбоцитопенична пурпура или болест на Мошкович.

## Електролити

**Калий** – ниските и високите стойности са животозастрашаващи. При ниски стойности се прелива калий, при високи стойности се включва глюкозен разтвор, който вкарва калия в клетката. Един банан дневно осигурява нуждите от калий. Може да се приема и като таблетна форма. Много високи стойности на калия и повишаване на креатинина могат да се коригират с хемодиализа.

**Натрий** – когато е извън референтните стойности, също е животозастрашаващ. Чести са високите стойности на натрий в болнични условия при КОВИД-19, а в съчетание с висока глюкоза и могат да доведат до пълна или частична хиперосмоларна кома, която се лекува много трудно с вливане на физиологичен разтвор, а не с вливане на 5%-на глюкоза, както се прави в повечето клиники в България.



При полиуричната фаза след увреда на бъбреците при КОВИД-19 трябва да се прелива адекватно количество физиологичен разтвор, както бе обяснено по-горе.

**Хлор** – ниските и високите стойности на хлора обикновено се движат синхронно с тези на натрия и корекцията става симултантно.

**Калций** и йониизиран калций – важен е йониизираният калций, който има съществено участие в коагулацията. Обикновено при КОВИД-19 той със стойности под нормалните и не бива се дава, защото вкарването му в норма води до рязко ускоряване на коагулацията. Това е причината да се използва много внимателно разтвор Рингер, защото съдържа калций. При КОВИД-19 се влива магнезий, който е от втора валентност и се конкурира с калция и има спазмолитични свойства, което е добре за всички мускули, включително сърдечния.

**Витамин D** – участва в регулацията на калция. Прави впечатление, че при тежко болните пациенти витамин D е много нисък. Високите нива на витамин D вкарват калция в костите, а ниските обратно - водят до извличане на калция към кръвта.

**Глюкоза** – диабетиците боледуват много тежко от КОВИД-19 поради това, че имунната система не работи добре и всички инфекции - и вирусни, и бактериални - протичат по-тежко. Даването на кортикостероиди води до повишаване на серумното ниво на глюкоза. Затова е добре да се дават малки дози кортикостероиди – напр. 6мг – а не високи дози, тъй като промените са неконтролируеми, а ползите много малки. При пациенти на перорални антидиабетни лекарства и започване на кортикостероидна терапия е възможно глюкозата да достигне много високи стойности. В този случай е уместно да се премине към инсулинотерапия, където глюкозата може лесно да се контролира.

**Вируснеутрализиращи антитела** – при влошаване на пациентите (8-15 ден, най-често 9-12 ден) и измерване на IgG и на общите вируснеутрализиращи антитела, ВНА са в ниски, покачващи се стойности. Тогава се наблюдава много висока температура – това обяснява процесите в този момент.

**Холестерол** - основа на почти всички хормони - неговите високи стойности са също неблагоприятен фактор за протичането на КОВИД-19.

## КОАГУЛАЦИОНЕН СТАТУС

**Фибриноген** – при КОВИД-19 фибриногенът често достига много високи стойности, което увеличава вискозитета на кръвта и води до затруднена циркулация. Фибриногенът се намалява по два начина – чрез намаляване на възпалението с кортикостероиди, ресверитрол, артемик. Ако има бактериална инфекция - дава се антибиотик и фибриногенът намалява. Косвено подобрение се постига и при вливане на 400 мл физиологичен разтвор със 100 мл хуманалбумин – това е относително намаляване на фибриногена чрез увеличаване на обема на кръвта, но най-вече с подобряване на микроциркулацията.

**Д Димери** – един от най-важните показатели при КОВИД-19. Представлява фрагменти от образуван вече тромб - колкото е по-висок, толкова по-високо е нивото на тромбоза. Лечението

на тромбозата е с нискомолекулярни хепарини или чрез хранителна добавка НАТОКИНАЗА - 100 мг по 1-3 таблетки според килограмите на пациента и тежестта на заболяването.

**Други показатели на коагулацията – INR** трябва да се движи от 1,3 до 1,5.