



Български
Кардиологичен
Институт

Опитът на Българския Кардиологичен Институт в профилактиката и лечението на COVID-19 с hydroxychloroquine

Доцент д-р Яна Симова^{1,2}, доцент д-р Николай Димитров^{1,2}, професор д-р Пламен Божинов^{1,2}

¹ МБАЛ „Сърце и Мозък“, Плевен

² Български Кардиологичен Институт

Какво е hydroxychloroquine?

Хлорохинът и неговият аналог хидроксихлорохин (hydroxychloroquine – HCQ) се използват от близо 80 години като профилактични медикаменти срещу малария. Освен, че все още се използват като антималярийни средства в някои части на света с чувствителна към хлорохин *Plasmodium falciparum*, HCQ намери нов живот като антиревматично лекарство при пациенти със заболявания като системен лупус еритематозус и ревматоиден артрит.

На клетъчно ниво тези антималярийни лекарства се натрупват във вътреклетъчни везикули като ендозоми и лизозоми, където те са протонирани, което води до повишено везикулното рН (алкализиране). Това от своя страна инхибира активността на рН-зависимите протеази, участващи във вътреклетъчната обработка на секреторни протеини с редица имунологични и неимунологични ефекти, включително TNF- α и IL-6. Смята се, че намаляването на тези секреторни протеини води до 1) натрупване на цитоксичен хем, който действа токсично на *Plasmodium falciparum* и 2) модуляция на клетъчния имуен отговор, с което се намалява възпалителния процес.

Защо профилактика с hydroxychloroquine?

В допълнение, хлорохинът и HCQ притежават антивирусни свойства *in vitro*. Счита се, че както хлорохинът, така и HCQ действат на фазите на навлизане и ранните фази след навлизане на инфекция със SARS-CoV и SARS-CoV-2, вероятно чрез ефекти върху ендозомното рН (алкализиращ ефект) и последващото намалено гликозилиране на ACE2 рецептори, които са необходими за вирусното навлизане в клетките.

Въз основа на тези данни *in vitro* се предполага, че HCQ, в по-голяма степен от хлорохин, може да има терапевтична ефикасност при пандемията на COVID-19 чрез предотвратяване на SARS-CoV-2 инфекция чрез инхибиране на ACE2-медирано вирусно навлизане (т.е. профилактика срещу инфектиране).

Защо лечение на COVID-19 с hydroxychloroquine?

Механизмите, чрез които HCQ може да прояви антивирусен ефект, са няколко:

1. Повишение на ендозомното рН, което инхибира навлизането на SARS-CoV-2 през мембраните на клетките на гостоприемника
2. Инхибиране на гликозилирането на клетъчния ACE2 рецептор с възпрепятстване на захващането на SARS-CoV-2 към рецептора
3. Блокиране на транспорта на SARS-CoV-2 от ранните ендозоми към ендолизозомите, което предотвратява освобождаването на вирусния геном
4. Имуномодулиращ ефект
5. Отслабване на след-вирусната цитокинова буря, наблюдавана при тежки случаи на COVID-19 чрез множество имуномодулиращи механизми

Българският Кардиологичен Институт

Българският Кардиологичен Институт (БКИ) е национална организация от седем високотехнологични болници и центрове за лечение на сърдечносъдови и неврологични заболявания в градовете Варна, В. Търново, Бургас, Ямбол, Шумен, Плевен, Стара Загора и София. От създаването си през 2007 г., БКИ работи за подобряване на достъпа до високоспециализирана медицинска грижа и намаляване на смъртността от сърдечносъдови заболявания, която доскоро беше драматично висока в България.

Лечебните заведения на БКИ в големите областни центрове покриват 2/3 от пациентския поток и 3/4 от територията на страната. БКИ осигурява на българското население ежедневен и денонощен достъп до висококачествена и специализирана медицинска помощ на водещо европейско ниво. БКИ е уникален за страната в развитието на съвременна научна, учебна и лечебна дейност в областта на кардиологията, кардиохирургията, неврохирургията, неврологията, съдовата хирургия, а от началото на 2021 г., с подготвените в Европа и Съединените щати лекари и в онкологията, хирургията, ортопедията, генетиката, имунологията, лъчетерапията и радиохирургията.

Лекарите от БКИ отиваме при пациентите – там, където достъпът до лекар е труден, а хората са с ограничени възможности, напълно безплатно и оборудвани със специални портативни ехографски апарати, за да се надгради качеството и прецизността на диагностиката на място. Посветени на каузата за подобряване на здравето на българите, успяваме да достигнем до обикновения човек. Вплитайки модела на „доверения лекар“ с високотехнологичното ниво на болничната медицина, ние създаваме „Болници с четвърто ниво на компетентност“. Предоставяме европейско здравеопазване при български цени на пътеките.

Нашият опит за профилактика и лечение на COVID-19 с hydroxychloroquine

По време на пандемията с COVID-19 осигуряването на адекватна здравна грижа за пациентите е от фундаментално значение за поддържане на ниска смъртност. Осигуряването на качествени здравни грижи, от своя страна, е в ръцете на здравните работници, които трябва да се чувстват в безопасност и добре защитени.

От всички професионални съсловия и обществени групи, здравните работници са тези, които са най-тежко засегнати от коронавирусната инфекция. За това, ние в БКИ се грижим всички здравни работници и служители да са в безопасност и защитени (профилактика), както и да получават адекватно лечение в случай на инфекция с COVID-19.

БКИ е организация с 1200 здравни работници. От обявяването на пандемията през март 2020 година, много от нашите служители се оказаха контактни на пациенти или колеги с доказана инфекция с COVID-19. На повече от 200 здравни работници в тази категория предложихме да приемат HCQ (MoriVid) с оглед профилактика на коронавирусна инфекция по схема 200 mg (една таблетка) дневно за 14 дни. От тази възможност се възползваха 75% от контактните служители и нито един от тях не разви симптоми на заболяването. За съжаление, от останалите 48 здравни служители, които не приемаха HCQ, трима развиха симптоми на болестта и в следствие дадоха положителен PCR тест за COVID-19.

С началото на есенните месеци и увеличаване на броя на случаите на коронавирусна инфекция в България, иницирахме нова стратегия за профилактика на нашите служители. Тя включва едномесечен прием на HCQ (MoriVid), последван от период от един месец без терапия, след което цикълът се повтаря. Планираме този вариант на профилактика с редуване на месечни периоди с и без прием на HCQ да продължи през есенните, зимните и пролетните месеци.

От началото на пандемията 38 от служителите на БКИ дадоха положителни PCR тестове за COVID-19. От тях около половината бяха със симптоми. На тези пациенти предложихме терапия с azitromycin 500 mg x 1; HCQ (MoriVid) 3 x 200 mg и Zn до 50 mg на ден за период от 14 дни. 33 от тях приемаха такава терапия за две седмици, като симптомите отшумяваха обикновено между втори и четвърти ден. На 14-тия ден при всички тях контролният PCR тест беше отрицателен. Останалите петима души прилагаха алтернативни схеми на лечение, нито една от които не съдържаха HCQ. Трима от тях все още бяха с положителен PCR тест в края на втората седмица. Всички 38 служители са започнали лечението в домашни условия. **Никой от групата, приемаща HCQ, не е хоспитализиран. Двама служители от групата без HCQ са преминали интензивно болнично лечение.**

При всички здравни служители, които приемаха HCQ, лечението беше комбинирано с прием на цинк. Проведохме електрокардиографски (ЕКГ) записи с измерване на QT интервала и честотно коригирания QT интервал (QTc) изходно, на третия и на петия ден от началото на терапията при всички здравни служители, приемащи HCQ за профилактика или лечение. Не се отчете сигнификантно удължаване на QTc в групата като цяло. Имахме случаи със скъсяване на QTc и единични случаи с удължаване на QTc с повече от 60 ms, както и стойности на QTc >470 ms при мъжете и >480 ms при жените. При нито един от здравните служители, които приемаха HCQ за профилактика или лечение, не се регистрираха ритъмни нарушения.

Заклучение

Механизмите, чрез които HCQ противодейства на процесите на вирусното навлизане в клетките, репликация и разпространение, са множествени и определят ролята на медикамента като профилактично и лечебно средство срещу инфекция с COVID-19. Българският опит, в Българския кардиологичен институт, ни дава основание да твърдим, че HCQ може да осигури защита срещу инфектиране с новия коронавирус, както и да помогне за успешното излекуване на вече настъпила инфекция с COVID-19, както и да помогне за успешното излекуване на вече настъпила инфекция с COVID-19 само ако се прилага веднага след наличието на положителен PCR тест.