



МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО
НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТЪР ПО ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ И АНАЛИЗИ

Орлин Василев Недев

**ОРГАНИЗАЦИЯ И УПРАВЛЕНИЕ НА ВЕРИГАТА НА
ДОСТАВКИ НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ЗА
СПЕЦИФИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА COVID-19 В
ЛЕЧЕБНИТЕ ЗАВЕДЕНИЯ ЗА БОЛНИЧНА ПОМОЩ В
БЪЛГАРИЯ**

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за придобиване на образователна и научна степен

„Доктор“

Област на висше образование: 7. „Здравеопазване и спорт“

Професионално направление: 7.1. „Медицина“

Докторска програма: „Социална медицина и здравен мениджмънт“

Научни ръководители:

Проф. д-р Петко Салчев, дм

Проф. Евгени Григоров, дф

Гр. София, 2026 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ.....	5
ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....	7
Коронавирусна пандемия.....	8
Дезинформацията по време на пандемията от COVID-19 и разпространението на опасни терапевтични практики	10
Клинична картина, усложнения и прогноза.....	13
Терапевтични подходи за лечение на коронавирусната инфекция.....	17
Специфична противовирусна терапия (Remdisivir)	25
Химична структура и характеристики на Remdesivir	25
Механизъм на противовирусната активност на Remdesivir	25
Спектър на противовирусната активност на Remdesivir.....	26
Безопасност на Remdesivir	27
Клинични проучвания на Remdisivir.....	28
Регистрационен статус на Remdisivir.....	37
Моноклонални антитела.....	46
REGN-COV2 Casirivimab and Imdevimab (Ronapreve)	46
Regdanvimab (Regkirona).....	54
Други моноклонални антитела, за COVID-19, които не са използвани в България	57
Осигуряване на лекарствените продукти за лечение на COVID-19	62
Процедури на Европейския съюз за осигуряване на медицински мерки за противодействие по време на пандемията от COVID-19.....	65
Национални механизми за централизирано закупуване на лекарствени продукти	70
Логистика на лекарствените продукти за лечение на коронавирусна инфекция	71
Международен опит и добри практики в снабдяването и логистиката.....	72
ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	77
НАУЧНА ХИПОТЕЗА	78
ОБЕКТ И ПРЕДМЕТ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО.....	78
МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....	78
АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИТЕ.....	81
Анализ на смъртността.....	82
Анализ на употребата на Remdisivir	87
Анализ на употребата на моноклонални антитела	92
Анализ на осигуряването и логистичната верига на доставка	99

Осигуряване на лекарствени продукти за лечение на COVID-19 на национално ниво	100
Логистична верига на лекарствоснабдяване до болниците в България	111
Нормативна уредба на процеса по дистрибуция	113
Централизиран модел на дистрибуция: предимства и недостатъци	118
Централизирано и децентрализирано снабдяване при извънредни ситуации	121
Хибриден модел на снабдяване при извънредни ситуации	124
ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ	127
ИЗВОДИ	131
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	132
НАУЧНИ И ПРИЛОЖНИ ПРИНОСИ	133
ПРЕПОРЪКИ КЪМ НОРМАТИВНАТА УРЕДБА В СТРАНАТА	135
БИБЛИОГРАФИЯ	137

СПИСЪК НА СЪКРАЩЕНИЯТА

Бул Био – НЦЗПБ – Национален център по заразни и паразитни болести (производствено поделение)
ЕК – Европейска комисия
ЕМА - European Medicines Agency
ЕС – Европейски съюз
ЗОП – Закон за обществените поръчки
ИАЛ – Изпълнителна агенция по лекарствата
ИТМ – Индекс на телесна маса
МЗ – Министерство на здравеопазването
НЗОК – Национална здравноосигурителна каса
НЦОЗА-Национален център за обществено здраве и анализи
ПЛС – Позитивен лекарствен списък
ПРУ – Притежател на разрешението за употреба
РЗИ – Регионална здравна инспекция
СЗО – Световна здравна организация
ХОББ – Хронична обструктивна белодробна болест
ХИВ/СПИН - Human Immunodeficiency Virus / Acquired Immunodeficiency Syndrome (HIV/AIDS)
АСЕР – American College of Emergency Physicians (Американски колеж на лекарите по спешна медицина)
АРА – Advance Purchase Agreement (Предварително споразумение за покупка)
ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome (Остър респираторен дистрес синдром)
ВМІ – Body Mass Index (Индекс на телесна маса)
CDC – Centers for Disease Control and Prevention (Центрове за контрол и превенция на заболяванията)
CDSCO - The Central Drugs Standard Control Organisation (Регулаторен орган в сферата на лекарствата и медицинските изделия на Индия)
CES 1 – Carboxylesterase (Карбоксилестераза)
СНМР – Committee for Medicinal Products for Human Use (Комитет за лекарствени продукти за хуманна употреба към ЕМА)
COVID-19 – Coronavirus Disease 2019 (Коронавирусна болест 2019)
EC50 – Half maximal effective concentration (Полумаксимална ефективна концентрация)
ЕСМО – Extracorporeal Membrane Oxygenation (Екстракорпорална мембранна оксигенация)
EUA – Emergency Use Authorization (Разрешение за спешна употреба)
FDA – Food and Drug Administration (Агенция за храните и лекарствата на САЩ)
GDP – Good Distribution Practice (Добра дистрибуторска практика)
HAS – Health Sciences Authority, Singapore (Сингапурска агенция за здравни науки)
INN – International Nonproprietary Name (Международно непатентно наименование)
JPA – Joint Procurement Agreement (Споразумение за съвместни обществени поръчки)
MERS-CoV – Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (Близкоизточен респираторен синдром коронавирус)
MFDS – Ministry of Food and Drug Safety, South Korea (Министерство на безопасността на храните и лекарствата на Южна Корея)
MHRA – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (Регулаторна агенция за лекарствата и здравните продукти на Обединеното кралство)
MIS-C – Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (Мултисистемен възпалителен синдром при деца)
НИН – National Institute of Health (Национални институти по здравеопазване, САЩ)
PASC – Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection (Пост-остри последствия от инфекция със SARS-CoV-2)

PMDA/MHLW – Pharmaceuticals and Medical Devices Agency / Ministry of Health, Labour and Welfare (Агенция за фармацевтични продукти и медицински изделия / Министерство на здравеопазването, труда и социалните грижи на Япония)

R0 – Основното репродуктивно число

RDV – Remdesivir (Ремдесивир)

RT-PCR – Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (Полимеразна верижна реакция с обратна транскрипция)

SAHPRA – South African Health Products Regulatory Authority (Регулаторен орган за здравни продукти на Южна Африка)

SARS-CoV – Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (Тежък остър респираторен синдром коронавирус)

SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (Тежък остър респираторен синдром коронавирус 2)

SpO2 – Saturation of Peripheral Oxygen (Периферна кислородна сатурация)

SPOF – Single Point of Failure (Единична точка на отказ)

TGA – Therapeutic Goods Administration, Australia (Администрация за терапевтични стоки на Австралия)

ВЪВЕДЕНИЕ

“The COVID-19 crisis has exposed the urgent need for more resilient health systems that can ensure uninterrupted availability, affordability and equitable access to medicines and medical technologies.” — World Health Organization

„Кризата с COVID-19 разкри спешната нужда от по-устойчиви здравни системи, които могат да осигурят непрекъсната наличност, достъпност и равен достъп до лекарства и медицински технологии“ — Световна здравна организация

Организацията и управлението на веригата на доставки на лекарствени продукти в лечебните заведения придобиват все по голяма важност и значение за системите на съвременно здравеопазване и в частност за болниците. Съчетанието от значителния брой лечебни заведения за болнична помощ в страната, техният разнороден профил на терапевтична дейност, съчетана с многобройни доставчици и обемна номенклатура на лекарствените продукти използвани в терапевтичния процес правят тези дейности трудни за управление, тромави и сложно регулирани.

В условията на глобална пандемия целия този процес допълнително се усложнява и поставя на риск предоставянето на адекватна и пълна медицинска грижа. В такива условия, когато доставките са затруднени от разнородни производствени и логистични причини, а едновременно с това е нужно навременно реагиране и подsigуряване на здравната система с необходимите ресурси, за да може тя адекватно да отговори на глобалната здравна заплаха е нужен един изцяло нов подход за справяне с тези появяващи се проблеми. В тази нова реалност поставени под глобална здравна заплаха, ролята на държавата и Министерство на здравеопазването на Република България, като отговорна здравна национална институция, е тя да се яви инициатор и движещ фактор в процесите на договаряне, осигуряване, логистика и доставка на лекарствени продукти до лечебните заведения. Очертаването на нормативна рамка и търсенето на условия които да регламентират навременното и справедливо разпределение на лекарствата без значение от вида на собственост се явяват нейна основна задача.

Темата за наличието на ясни нормативни условия, които да регламентират навременното и справедливо разпределение на лекарствените продукти при възникване на извънредни обстоятелства като пандемии, природни бедствия или други кризи е изключително важна и актуална в съвременния свят. Последните години, особено по време

на пандемията от COVID-19, ясно показаха колко уязвими могат да бъдат здравните системи и колко критична е ролята на правната рамка в управлението на ресурсите.

При липса на адекватна нормативна уредба, неминуемо съществува риск от хаос, неравнопоставеност и дори нелоялни и нерегламентирани практики с доставки на лекарства. Това може да доведе до сериозни последици – както за здравето на отделни индивиди, така и за обществото като цяло. Фармацевтичната регулация следва да осигурява равен достъп до животоспасяващи лекарства, независимо от социалния статус, местоположение или икономически възможности на пациентите.

Освен това, при ясно установени и регулирани правила за разпределение и приоритет, се улеснява работата на здравните институции, фармацевтичните компании и логистичните звена. Чрез предварително изготвени планове и координация, може да се избегне паниката и презапасяването, както и да се гарантира, че най-уязвимите групи ще получат навременна и адекватна помощ.

Не на последно място, такава нормативна уредба играе ключова роля за доверието на обществото в държавните институции. Когато хората знаят, че съществуват справедливи механизми за управление на кризи и че се полагат усилия за защита на тяхното здраве, те са по-склонни да съдействат и да следват указанията на властите.

Нуждата от нормативни правила и условия за доставка и разпределение на лекарства при извънредни обстоятелства не е просто административна формалност, а въпрос на обществена отговорност, справедливост и здравна сигурност. Подготовката днес е гаранция за ефективно справяне с предизвикателствата на утрешния ден!

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Здравето е един от най-важните, най-желаният и едновременно с това най-зависещият от самия него актив на всеки човек (1). Доброто здраве може да се постигне от човека чрез начина на му на живот, умерена физическа активност и вземане под внимание на фамилната обремененост и предразположението към дадени заболявания (2). За инфекциозните болести обаче тези твърдения не важат и те не се вписват в тях. Пандемиите, причинени от вируси и бактерии, се определят като огнища на болести в големи площи сред всички популации. Макар че здравословното състояние на конкретния индивид може донякъде да предопредели тежестта на протичане на инфекциозното заболяване при конкретния човек, то пандемиите силно засягат човешкия социум (3). Историята на инфекциозните пандемии по отношение на предаването на заболяването е неразривно свързана с развитието на човечеството и дейностите, които то развива, включително индустриализацията, повишената мобилност и засилената концентрация от дейности, влияещи върху околната среда (4). Последният допринасящ фактор е от значение, особено в ситуацията на пандемия от COVID-19.

В историческото развитие на човешкия вид до момента е имало немалък брой инфекциозни пандемии (5). Едрата шарка, испанският грип, чумата и азиатската холера са само част от заболяванията, донесли най-големите пандемии, които са погубили милиони хора. Смята се, че едрата шарка е убила между 300 и 500 милиона души (6),(7). От 1346 до 1353 г. развихрилата се бубонна чума, причинена от бактерията *Yersinia pestis*, е причинила смъртта на 75–200 милиона души в континентите Азия, Европа и Африка (8). Някои инфекциозни пандемии, въпреки че протичат бурно, са кратки и стихват бързо от самосебе си, докато други продължават десетилетия наред. Настоящата пандемия от ХИВ/СПИН, започнала преди четири десетилетия, до момента е убила над 38 милиона души по целия свят (9). Сред всички познати инфекциозни патогени до момента е признато, че грипният вирус е причинил най-много епидемии и пандемии. Азиатският грип от 1956-1958 г. е довел до смъртта на 2 милиона души, а от грипната пандемия от 1968 г. са починали 1,4 милиона души (10),(11).

От началото на новия век патогенните, предизвикващи глобални пандемии, се изместиха от грипните вируси към групата на коронавирусаите. Пандемията от 2009 г., наричана „свински грип“ (в някои страни „Мексикански грип“), е единствената официално обявена грипна пандемия през двадесет и първи век. Вирусът H1N1 съдържа уникална

комбинация от генни сегменти от човешки, свински и птичи грипни вируси тип А. Тази пандемия първоначално се заражда в Мексико, като първите докладвани случаи са в Ла Глория, селски град в щата Веракрус (12). Тя убива около 300 000 души по целия свят (13). Успоредно с това вече има три регистрирани пандемии, причинени от коронавируси през първите две десетилетия на този век. При пандемията на SARS-CoV от 2002 г. (коронавирус, свързан с тежък остър респираторен синдром) има потвърден брой от над 8000 случая на заболели с приблизително 813 летални изхода (14),(15). Пандемията MERS-CoV от 2012 г. (коронавирус на респираторния синдром на Близкия изток), макар че е с много по-малък брой потвърдени случаи (~2500) е с подобен брой смъртни случаи - 858, което представлява процент на смъртност от >35% (16). Третата регистрирана коронавирусна пандемия, тази, причинена от SARS-CoV-2 от 2019 г. (коронавирус-2, свързан с тежък остър респираторен синдром), беше съобщена първоначално през декември 2019 г. До средата на 2021 година потвърдените случаи на заболели в световен мащаб достигнаха 203 милиона, а общата смъртност, която беше отчетена, беше глобално 4,3 милиона (17). С тези показатели тази пандемия се очерта като най-смъртоносна, след грипната пандемия от 1918 г.(10).

Макар че всички инфекциозни пандемии през този век, с изключение на грипната пандемия от 2009 г., са свързани с коронавируси, техните характеристики като потвърдените случаи и смъртността значително се различават. Тази от SARS-CoV-2 започнала през 2019 г. се характеризираше с огромния брой потвърдени случаи и смъртност (17), а другата MERS-CoV от 2012 г. се характеризира с най-малкия брой потвърдени случаи, но с най-високата смъртност (16).

Като резултат от всичко изброено дотук, може да се заключи, че инфекциозните пандемии, дори в днешния високотехнологичен свят, имат потенциала да унищожат големи човешки популации и да нанесат огромни загуби на цялото човечество. Те изправят пред сериозни предизвикателства здравните системи на страните изисквайки за кратко време мобилизирането на огромен финансов, материален и човешки ресурс за ефективното справянето с тях.

Коронавирусна пандемия

В края на 2019 г. един нов вид коронавирус беше идентифициран като причина за клъстер от новопоявили се случаи на пневмония в град Ухан, в китайската провинция Хубей

(18). Той се разпространи изключително бързо, което доведе до епидемия от това заболяване в цял Китай. През януари 2020 г. се появиха изолирани случаи в някои държави – членки на ЕС, а в края на февруари същата година Италия докладва за рязко нарастване на случаите на новозаразените, концентрирани най-вече в северните райони на страната (19). Впоследствие много други европейски държави, започнаха да съобщават за случаи на заразени от новия вирус хора. До март 2020 г. всички държави – членки на ЕС, вече бяха докладвали случаи на коронавирусната инфекция. На 11 март 2020 г. СЗО официално обяви избухването на пандемията от COVID-19 (20). Вирусът, който причинява COVID-19, се нарича „тежък остър респираторен синдром Коронавирус 2“ (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), като първоначално беше посочен с абривиатурата 2019nCoV. Още с първите идентифицирани случаи на този тип коронавирусно заболяване започнаха да се търсят терапевтични подходи и лекарства, проявяващи специфично противовирусно действие спрямо новия вирус. COVID-19 се превърна в най-голямата глобална здравна криза в съвременната история на човечеството (21),(17),(22). Тази кризисна ситуация се подсили от високите нива на предаване на вируса и от липсата на утвърдени специфични терапевтични подходи. Отличаващият се с високи стойности на R_0^1 SARS-CoV-2, т 1,8–3,6 (23),(24), в определени региони, където се разпространяваше, достигна стойността на R_0 до 5,0, което доведе до изключително бързо предаване на заболяването (23).

Ситуацията с COVID-19 в България започна да се развива в началото на март 2020 г., като част от глобалната пандемия, причинена от новия коронавирус SARS-CoV-2. Първите два потвърдени случая в страната бяха обявени на 8 март 2020 г. – мъж от Плевен и жена от Габрово, които не са имали пряка връзка помежду си и не са пътували в чужбина. Това породило опасения, че вирусът вече се разпространява вътрешно в страната. Веднага след потвърждаването на тези случаи, здравните власти започнаха проследяване на контактните лица и въведоха мерки за изолация.

На 13 март 2020 г. в България бе обявено извънредно положение, което даде възможност на правителството да прилага по-строги мерки с цел ограничаване на разпространението на вируса. Затворени бяха училища, детски градини, университети, заведения, търговски центрове и редица обществени институции. Въведени бяха ограничения за пътуванията, а носенето на маски на закрито стана задължително. Всички

¹ епидемиологичен показател, който показва колко души средно може да зарази един инфектиран човек в напълно податлива популация (без имунитет и без мерки за контрол)

тези мерки целяха да "сплескат кривата" на заразата и да предотвратят претоварване на здравната система.

Първоначално броят на заразените се увеличава бавно, но с течение на времето и особено през есента на 2020 г., страната започна да регистрира сериозни пикове на новозаразени, хоспитализирани и починали (25). Република България, подобно на много други страни, се изправи пред редица предизвикателства – недостиг на болнични легла, претоварване на медицинския персонал, липса на лични предпазни средства и трудности с осигуряването на достатъчно лекарствени продукти и тестове.

Началото на пандемията в България беше белязано от несигурност, напрежение и необходимост от бързи реакции в кризисна ситуация без прецедент. Въпреки трудностите, тя постави важни въпроси за готовността на системата и нуждата от ефективна координация между институциите и обществото (26).

Дезинформацията по време на пандемията от COVID-19 и разпространението на опасни терапевтични практики

Пандемията от COVID-19 беше съпътствана не само от глобална здравна криза, но и от безпрецедентно разпространение на разнородна (разнообразна) информация, която доведе до значим здравен проблем - дезинформация. Определението включва два термина – „misinformation“ и „disinformation“, които общо се дефинират като невярна, подвеждаща информация, или неправилно представяне на фактите (42). Информацията може да се разпространява както умишлено, така и неумишлено. Независимо от характера на нейното разпространение, крайният резултат остава идентичен – съществено объркване в обществото относно адекватните и своевременни действия, които следва да бъдат предприети. Ескалацията на дезинформацията в условията на криза, в съчетание с разширените възможности за бърз и масов достъп до информация чрез интернет, очертава дезинформацията като вторичен, но съществен фактор, усложняващ управлението на пандемията от COVID-19 (43). Този феномен, наречен от СЗО „инфодемия“, се характеризира с бързо и масово разпространение на непроверени данни, което създава затруднения при идентифицирането на надеждна информация и подкопава общественото здраве (44). Особено критичен аспект на тази инфодемия е популяризирането на т.нар. „алтернативни“ или недоказани терапевтични подходи. Интернет пространството улеснява разпространението на „чудодейни лечения, опасни диети и алтернативни медицински

терапии“, които нямат никаква научна обосновааност. Рискът за здравето става реален в момента, в който пациентите преминават от самодиагностика към самолечение, базирано на информиране от случайни онлайн източници (45). В редица случаи се предлагат хранителни добавки или продукти със съмнителен състав, включително съдържащи вещества, които дори са забранени за употреба (46).

В контекста на COVID-19 дезинформацията придоби още по-опасни измерения. В публичното пространство се разпространиха предложения за използване на токсични вещества като дезинфектанти или индустриални химикали с предполагаем „лечебен“ ефект, което може да доведе до реални случаи на интоксикации и увреждания (47),(48). Наред с това, широко се популяризираха лекарствени продукти без достатъчно клинични доказателства, като антималярийни средства (напр. hydroxychloroquine), антипаразитни препарати (ivermectin) и различни „имуностимулатори“, което създаде фалшиво усещане за сигурност и отклони вниманието от доказаните терапевтични подходи (49),(50).

Научните изследвания потвърждават, че дезинформацията се разпространява по-бързо и достига до по-широка аудитория в сравнение с достоверната информация, особено чрез социалните мрежи, където алгоритмите стимулират популярността, а не научната валидност на съдържанието (51). Това води до сериозни последици – намалено доверие в здравните институции, отказ от доказани терапии и ваксинация, както и повишен риск от неблагоприятни здравни резултати (52).

НЦОЗА изигра ключова роля в противодействието на дезинформацията по време на пандемията, чрез осигуряване на достоверна и научно обоснована информация, включително чрез изготвянето на регулярни анализи, оценки, препоръки, ръководства и доклади за развитието на епидемичната обстановка, които подпомогнаха институционалното вземане на решения и ограничиха разпространението на неверни и потенциално опасни здравни твърдения (53).

Министерство на здравеопазването също изигра съществена роля в борбата с дезинформацията. Изградената от нея Национална система за управление на пандемията от COVID-19 в България включи изграждането на централизирана информационна инфраструктура, в рамките на която ключова роля изигра Единният информационен портал coronavirus.bg. Порталът функционираше като официален източник на актуална, валидирана и стандартизирана информация относно епидемичната обстановка, предприетите про-

тивноепидемични мерки, наличните терапевтични възможности и напредъка на ваксинационния процес. Чрез ежедневното публикуване на данни за заболяемост, хоспитализации и смъртност, системата осигуряваше прозрачност и подпомагаше процеса на вземане на управленски решения на национално ниво.



Фигура 1. Официален единен информационен портал COVID-19

Съществен аспект от функционирането на портала беше неговата роля в ограничаването на разпространението на дезинформация. В условията на висока информационна наситеност и циркулация на недостоверни данни, coronavirus.bg се утвърди като референтна платформа за проверена информация, която допринесе за повишаване на общественото доверие и информираността на населението. По този начин дигиталната комуникационна инфраструктура се превърна в неразделен елемент от цялостния отговор на здравната система, като допълваше клиничните и логистичните мерки в управлението на пандемията.

Разпространението на дезинформация по време на глобални здравни кризи не представлява само комуникационен проблем, а реален рисков фактор за общественото здраве (54). Разпространението на опасни и недоказани терапевтични практики подчертава необходимостта от стриктно придържане към принципите на доказателствената медицина, както и от активна роля на институциите в осигуряването на достоверна, навременна и научно обоснована информация.

Клинична картина, усложнения и прогноза

Клиничните прояви на COVID-19 варират от асимптоматично протичане, леки симптоми до тежко заболяване и летален изход. Инкубационният период варира от 2 дни до 2 седмици. Възстановяване (рибаунд) на симптомите е установен при 26% от пациентите, средно 11 дни след началото на първите симптоми (27).

Най-честите симптоми на COVID-19 са: фебрилитет, втрисане, кашлица, недостиг на въздух или затруднено дишане, умора, болки в мускулите или тялото, главоболие, загуба на вкус или мирис, възпалено гърло, хрема, кашлица с експекторация, гадене или повръщане, диария, промени в психиката (28).



Фигура 2. Най-чести симптоми при COVID-19

Усложненията на COVID-19 включват пневмония, синдром на остър респираторен дистрес, сърдечно увреждане, аритмия, септичен шок, чернодробна дисфункция, остра бъбречна недостатъчност и мултиорганна недостатъчност и др.

Честите усложнения сред хоспитализираните пациенти включват пневмония (75%), остър респираторен дистрес синдром - ARDS (15%) и остро чернодробно увреждане (19%). Все по-често се отбелязват сърдечни увреждания, включително остра сърдечна недостатъчност, аритмии и миокардит. 10 до 25 % от хоспитализираните пациенти с COVID-19 развиват протромботична коагулопатия, водеща до венозни и артериални тромбоемболични събития (29). Неврологичните прояви включват вестибуларни нарушения, нарушено съзнание и инсулт. Смъртността на пациентите в интензивните отделения достига до 40% (30).

С напредването на пандемията от COVID-19, все повече пациенти съобщават за дългосрочни усложнения след инфекцията така наречения „дълъг ковид“ (на англ. long COVID-19). Такива дългосрочни симптоми са: умора, диспнея, кашлица, безпокойство, депресия, неспособност за фокусиране (т.е. „мозъчна мъгла“), стомашно-чревни проблеми, затруднения със съня, болки в ставите и болки в гърдите. Тези симптоми продължават седмици до месеци след остро заболяване (31). Провеждат се дългосрочни проучвания, за да се разбере естеството на тези оплаквания (32). Друг медицински термин, който се използва за тези персистиращи оплаквания е „Пост-остри последици от инфекция със SARS-CoV-2 (PASC)“. Определението за PASC включва: признаци и симптоми, които се развиват по време или след COVID-19, продължават повече от 12 седмици и не се обясняват с алтернативна диагноза (33).

Рисковите фактори за тежко протичане на COVID-19 са: възраст ≥ 65 години, диабет, сърдечно-съдови заболявания (включително вродени) или хипертония, хронични белодробни заболявания (например хронична обструктивна белодробна болест, умерена до тежка астма, интерстициална белодробна болест, муковисцидоза, белодробна хипертония), имунокомпрометиращо състояние или имunosупресивно лечение (34) (24).

Други рискови фактори са: наднормено тегло ($BMI > 30$), които имат тежест самостоятелно; хронично бъбречно заболяване, бременност, сърповидноклетъчна анемия, нарушения на нервното развитие (напр. церебрална парализа) или други състояния (напр. генетични или метаболитни синдроми и тежки вродени аномалии), технологична

зависимост (напр. трахеостомия, гастростомия, вентилация, която не е свързана с COVID-19) (35).



Фигура 3. Рискови фактори за тежко протичане на COVID-19

Според критериите на СЗО за тежест на заболяването, може да се диференцират по тежест следните клинични форми (36):

Таблица 1 Степени на тежест на заболяването COVID-19

Степен на тежест	Клинична характеристика	Основни симптоми и критерии
Лека форма (Mild disease)	Симптоматични пациенти без данни за хипоксия или пневмония	<ul style="list-style-type: none"> - Температура, кашлица, умора, анорексия, диспнея, миалгия - Възпалено гърло, назална конгестия, главоболие - Гадене, повръщане, диария, загуба на вкус/мирис - Неврологични симптоми: замаяване, слабост, гърчове - При деца: сходни симптоми с възрастните - При възрастни/имуносупресирани: атипични симптоми (делириум, липса на температура, намалена подвижност)
Средно тежка форма (Moderate disease)	Наличие на пневмония без признаци на тежко протичане	<p>Възрастни:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Клинични признаци на пневмония - SpO₂ ≥ 90% на стаен въздух <p>Деца:</p>

		<ul style="list-style-type: none"> - Кашлица или затруднено дишане - Учестено дишане и/или болка в гърдите - Тахипнея: <ul style="list-style-type: none"> • < 2 месеца: ≥ 60/мин • 2–11 месеца: ≥ 50/мин • 1–5 години: ≥ 40/мин
Тежка форма (Severe disease)	Пневмония с изразени дихателни нарушения	<p>Възрастни:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Дихателна честота >30/мин - Тежък респираторен дистрес - SpO₂ $< 90\%$ <p>Деца:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Кашлица/затруднено дишане + • Цианоза или SpO₂ $<90\%$ • Тежък дистрес (тираж, тахипнея) • Невъзможност за хранене • Летаргия/безсъзнание • Конвулсии
Критична форма (Critical disease)	Животозастрашаващо състояние	<ul style="list-style-type: none"> - Остър респираторен дистрес синдром (ARDS) - Сепсис или септичен шок - Остра тромбоза - Мултисистемен възпалителен синдром при деца (MIS-C)

Повторната COVID-19 инфекция според CDC, е инфекция с 2 различни вирусни варианти, която се проявява с интервал от най-малко от 45 дни. Може също така да възникне, когато дадено лице има 2 положителни SARS-CoV-2 RT-PCR теста с отрицателни тестове между двата положителни теста (37).

Важно е да се разграничи повторната инфекция от повторното активиране или рецидив на вируса, което се случва при клинично възстановен човек през първите 4 седмици от инфекцията, през които тестът за вирусна РНК е останал положителен (38). По време на рецидив малък вирусен товар от пасивния вирус се реактивира, причината, за което често е неясна.

Диагностичните методи за COVID-19 включват молекулярни (PCR), антигенни тестове и тестове за антитела (39). Класифицират се в две основни групи: молекулярно-биологични и серологични, които са обект на постоянно развитие и усъвършенстване (40). Образните изследвания на гръдния кош (рентгенография и компютърна томография) се използват при пациенти с тежко заболяване или с риск от прогресия на заболяването (41).

Настоящите терапии за COVID-19 включват антивирусни лекарства, кортикостероиди като dexamethasone, моноклонални антитела и имуномодулатори.

Терапевтични подходи за лечение на коронавирусната инфекция

Първите месеци на пандемията завариха българското здравеопазване в неблагоприятен контекст на редица проблеми натрупвани в един продължителен период от време. Системата страда от хроничен недостиг на кадри и застаряваща работна сила, като в много региони от страната половината лекари са в пенсионна и предпенсионна възраст (55). Работната емиграцията на млади специалисти води до неравен достъп и затруднения в достъпа до здравна помощ. Традиционно ниското доверие на обществото към здравните институции допълнително утежни обстановката. В началото на кризата немалко граждани подлагаха на съмнение официалните мерки и данни, което затрудняваше усилията на медиците за контрол на инфекцията (56). Самите лекари пък се сблъскаха с липсата на утвърдени клинични протоколи – новият вирус беше слабо изучен и в различни болници се прилагаха разнопосочни терапевтични подходи на принципа „проба-грешка“. Например, още през пролетта на 2020 г. някои медицински специалисти изпробват антималярийни средства или експериментални антивирусни препарати, докато други са скептични към ефективността им при отсъствие на достатъчно данни (57),(58),(59).

В ранните етапи на пандемията вниманието беше също насочено към използването на конвалесцентна плазма като терапевтичен подход, основан на принципа на пасивния имунитет, като се неутрализират антителата (60). Методът включваше преливане на плазма от преболедували пациенти, съдържаща неутрализиращи антитела срещу SARS-CoV-2, с цел подпомагане на имунния отговор при инфектираните. Опитът от предходни вирусни и някои първоначални наблюдателни проучвания и епидемии създадоха очаквания за потенциална ефективност, особено при ранно приложение (61). Впоследствие обаче резултатите от рандомизирани контролирани проучвания показаха противоречиви и в голяма степен ограничени клинични ползи, като в редица изследвания не се установи значимо влияние върху смъртността или клиничния изход на заболяването (62). Това доведе до постепенно ограничаване на ролята на терапията с конвалесцентна плазма в стандартните лечебни протоколи (63).

В тази атмосфера на научна неопределеност официалните препоръки се сменяха често, а всеобщоприет стандарт за лечение първоначално не е изработен, предвид факта че е много трудно да бъде съставен (64).

Едно от най-сериозните затруднения свързано с овладяването на пандемията беше недостигът на лични предпазни средства в глобален и национален мащаб (65). Още през

март 2020 г. Световната здравна организация предупреди, за рязко нарасналото търсене и нарушените доставки на медицински изделия и консумативи оставят лекари, медицински сестри и друг персонал „опасно зле оборудвани“ да се грижат за пациентите с COVID-19 (66).

Българските болници не бяха изключение. Още през пролетта на 2020 г. много от тях изпитаха остър недостиг на маски, защитни облекла и дезинфектанти. Медиците бяха принудени да използват ограничени ресурси за многократна употреба или импровизирани средства, което повиши риска от вътреболнично предаване. Действително, значителен дял от ранните регистрирани случаи бяха именно сред здравни работници, което разклати увереността на персонала в устойчивостта на здравната система. Наред с това, лечението на тежките случаи изискваше умения за интензивни грижи, каквито много лекари извън специализираните отделения първоначално нямаха. Липсата на практически опит с апаратура за обдишване и интензивно наблюдение наложи спешно обучение „в движение“, докато същевременно новите лекарствени продукти (напр. експериментални антивирусни или имуномодулиращи средства) се посрещаха с предпазливост от не малка част от медицинската общност. Всички тези фактори – дефицитът на ресурси, неяснотата в терапевтичните указания и исторически обусловеното недоверие, създадоха сериозен стрес и професионално изпитание за българските лекари в началото на COVID-19 пандемията (67).

Съществуващите към момента на избухване на третата коронавирусна пандемия антивирусни лекарствени продукти, насочени към подобен вид заболявания, не се оказаха ефективни, въпреки факта, че SARS-CoV-2 принадлежи към същото семейството вируси (61). Този факт най-вероятно е обусловен от значителната разлики в структурата на отделните членове на семейството като SARS-CoV и MERS-CoV, SARS-CoV-2 (68),(69),(70). Въпреки това необходимостта от спешно овладяване на пандемията при създалата се ситуация доведе до използване на лекарства, прилагани за останалите членове от семейството на коронавирусите (71),(72). Отличиха се обаче няколко антивирусни лекарствени продукта, насочени към фармакотерапия на заболявания, предизвикани от други вируси, показващи забележителна ефикасност и срещу този причинител. Такива са лекарственият продукт, разработван за лечение на Ебола – Remdesivir, анти-HIV комбинацията лопинавир/ритонавир (73),(74).

Адаптивните мутации в структурата на COVID-19 го правят още по-патогенен и

разработването на ваксина беше трудно. Изследователските проучвания показаха, че липидните молекули, присъстващи в коронавируса, са основно отговорни за навлизането на вируса в клетките на гостоприемника става чрез взаимодействие с липидите на гостоприемника, като по този начин насочването към липидите на гостоприемника може да се използва като антивирусна стратегия за борба с COVID-19 (75). Таргетирането към ензимите на COVID-19 като папаиноподобна протеаза (PLpro), структурни протеини, РНК-зависими РНК-полимерази (RdRP) и 3С-подобна протеаза е потенциално възможно да се използва за проектиране на специфични антивирусни лекарства (76).

НИН (National Institute of Health) издаде препоръки, които се превърнаха в едно от най-често обновяваните ръководства за лечение на COVID-19 заболяването в САЩ (77). Според тях:

➤ *При хоспитализирани пациенти, при които е необходимо допълнително приложение на кислород се препоръчва една от следните опции:*

- *Remdesivir при пациенти, които имат необходимост от минимална суплементация на кислород: еднократна начална доза от Remdesivir 200 mg на 1-ви ден, последвано от еднократни дневни дози 100 mg от 2-ри ден, в инфузия продължаваща над 30 минути (до 120 минути). Курсът на лечение е 5 дни. Ако пациентът не показва клинично подобрение, лечението може да бъде удължено с нови 5 допълнителни дни за обща продължителност до 10 дни.*
- *Remdesivir + Dexamethasone – за пациенти, които имат повишаващи се нужди от кислородна суплементация. Курсът с dexamethasone трябва да продължи до 10 дни или до изписване от болницата в доза 6 mg p.o. или i.v.*
- *Dexamethasone самостоятелно при липса на remdesivir или контраиндикации, за приложението му.*

➤ *При хоспитализирани пациенти, при които е необходимо допълнително приложение на високопоточен кислород или неинвазивна вентилация се препоръчва една от следните опции:*

- *Remdesivir + Dexamethasone;*
- *Dexamethasone самостоятелно при липса на remdesivir или при налични контраиндикации, за приложението му;*
- *Varicitinib (Янус-асоциираната киназа - (JAK) инхибитор) - при наскоро хоспитализирани пациенти с бързо повишаващи се нужди от кислород или лабораторни данни за системно възпаление - препоръчителният курс на лечение е 4 mg дневно перорално за 14 дни, като добавка към лечение с dexamethasone или комбинацията Remdesivir + dexamethasone;*
- *Препоръчва се Tofacitinib (JAK инхибитор) като алтернатива на baricitinib само когато последният не е наличен или не е възможно да се използва. Tofacitinib се приема перорално 10 mg два пъти дневно за курс на лечение до 14 дни или до дехоспитализация.*
- *Tocilizumab (инхибитор на IL6) - препоръчва се използването на tocilizumab в еднократна IV доза 8 mg/kg до 800 mg в комбинация с dexamethasone (6 mg дневно) при хоспитализирани пациенти, които развиват бързо дихателна недостатъчност, поради COVID-19, което включва:
а) наскоро хоспитализирани пациенти (т.е. в рамките на първите 3 дни от постъпването), които са приети в интензивното отделение в рамките на предходните 24 часа и които изискват механична вентилация, неинвазивна вентилация или високопоточен кислород с назална канюла (HFNC) (> 0,4 FiO₂/30L/min кислороден поток); или
б) наскоро хоспитализирани пациенти (т.е. в рамките на първите 3 дни от постъпването), които не са приети в отделението за интензивно лечение, но имат бързо нарастващи нужди*

от кислород и се нуждаят от неинвазивна вентилация или HFNC и които имат значително повишени маркери на възпаление ($CRP \geq 75$ mg/L).

- *Tocilizumab* трябва да се избягва при: пациенти със значителна имunosупресия, особено при тези, които наскоро са използвали други биологични имуномодулиращи лекарства; стойности на аланинаминотрансфераза (*ALT*) > 5 пъти горната граница на нормата; висок риск за стомашно-чревна перфорация; неконтролирана бактериална, гъбична или не-SARS-CoV-2 вирусна инфекция; абсолютен брой неутрофили < 500 / μ L; брой на тромбоцитите < 50 000 / μ L; или свръхчувствителност към тоцилизумаб. Алтернатива на тоцилизумаб е *Sarilumab* в доза 400 mg IV.

- *Abatacept* - разтворим слят протеин, който съдържа *CTLA-4*, свързан с човешки имуноглобулин, и се използва за блокиране на T клетъчната активация. Тъй като се смята, че прекомерната стимулация и пролиферация на T клетки имат отношение към патогенезата на COVID-19, модулирането на този отговор може да бъде потенциален вариант за лечение на COVID-19. *Abatacept* е одобрен от Администрацията по храните и лекарствата за лечение на ревматоиден артрит и за профилактика на остра реакция „присадка срещу приемник“. Понастоящем не е одобрен за лечение на COVID-19, но е оценен в клинични изпитвания за лечение на хоспитализирани пациенти с умерена до тежка форма на COVID-19.

- *Infliximab* - TNF-алфа инхибитор, който е оценен за лечение на хоспитализирани пациенти с умерен до тежък COVID-19.

➤ При хоспитализирани пациенти, които са на инвазивна механична вентилация или ЕСМО се препоръчва една от следните опции:

- *Dexamethasone*
- *Dexamethasone + tocilizumab*
- *Dexamethasone + Baricitinib*

Непосредствената нужда и спешността за справяне с настоящата пандемия в терапевтичен аспект се съсредоточи до голяма степен върху оценка на ефективността на вече разработени лекарствени продукти за други заболявания върху SARS-CoV-2. В тази връзка *Remdesivir*, първоначално специално разработен за друго вирусно заболяване (Ебола), за който е доказано, че има ефект върху широк спектър от вируси, включително коронавируси, се яви подходяща терапевтична алтернатива за репозициониране² към COVID-19 (81),(82).

На фона на тези препоръки *Remdesivir* се утвърди като първия антивирусен лекарствен продукт с регулаторно одобрение за лечение на COVID-19 (78). Той постепенно беше включен в терапевтичните препоръки на всички водещи международни организации, включително Националния институт по здравеопазване на САЩ (НИН), *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* и други професионални общества и асоциации (79). Първоначалното му включване в клиничните насоки беше базирано на резултатите от рандомизирани клинични проучвания, които показаха съкращаване на времето до възстановяване при хоспитализирани пациенти. В последващите актуализации на препоръките, включително и през 2023 г., *Remdesivir* запази своето място като част от

² Репозициониране при лекарствата (на английски „*drug repurposing*“) означава използването на вече съществуващо, разрешено за употреба лекарство за ново терапевтично показание, различно от първоначално одобреното.

стандартния терапевтичен подход, особено при болни с повишен риск от тежко протичане на заболяването. Тези препоръки отразяват динамичния характер на доказателствената база и адаптацията на клиничната практика спрямо натрупаните научни данни (80).

Лекарственият продукт Remdesivir беше включен и във фармако-терапевтичното ръководство за лечение на инфекциозни болести в България, както и в издаваното с помощта на Българското министерство на здравеопазването „Ръководство за лечение на Covid-19“.

В българската научна литература и експертна общност също изрази позиции относно приложението на Remdesivir при определени групи пациенти. Българското научно дружество по фармация, призова за прицизиране на използването на RDV, като препоръча да се избягва рутинното приложение на лекарствения продукт при пациенти с лека и умерено тежка форма на COVID-19, при които не изисква респираторна подкрепа.

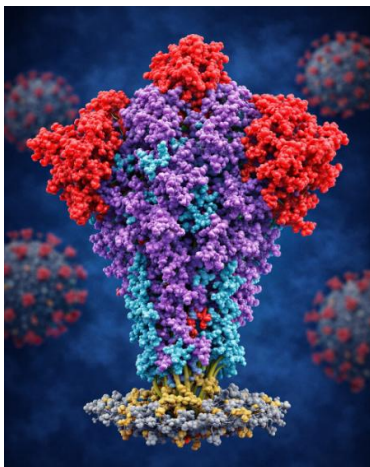
В становището се подчертава, че терапевтичната употреба на Remdesivir следва да бъде строго съобразена с клиничния статус на пациента и фазата на заболяването, като неговото приложение извън дефинираните групи с очаквана полза може да доведе до неблагоприятно съотношение полза–риск. В препоръките се обръща внимание на профила на безопасност на лекарствения продукт, включително риск от хепато- и нефротоксичност, както и съобщавани случаи на брадикардия. В тази връзка се приема, че мястото на Remdesivir в съвременната терапия на COVID-19 следва да бъде ограничено до хоспитализирани пациенти с повишен риск от прогресия към тежко протичане, диагностицирани в ранните етапи на заболяването и изискващи кислородотерапия, но не и инвазивна механична вентилация. Допълнително се акцентира, че нерационалната свръхупотреба на лекарствения продукт извън базираните на доказателства препоръки може да има както клинични, така и икономически последствия, включително риск от ограничаване на достъпа до терапия за пациентите, при които тя би имала най-голяма ефективност (83).

Изготвения и разпространения от FIP документ „COVID-19: Клинична информация и насоки за лечение“ също предостави обобщени, базирани на доказателства препоръки за фармакотерапията на заболяването, като акцентира върху ролята на фармацевтите в оптимизирането на лекарствената терапия и безопасната употреба на лекарствени продукти. Документът систематизира наличните към онзи момент данни за ефективността и безопасността на различните терапевтични подходи, включително

антивирусни средства, кортикостероиди и имуномодулатори, като подчертава необходимостта от индивидуализиран подход според клиничното състояние на пациента. Освен това в него се обръща внимание на значението на фармацевтичната грижа, лекарствената безопасност и борбата с дезинформацията, като се подчертава ролята на фармацевтите като достъпен източник на надеждна здравна информация (84).

Друг подход, който се открил сред потенциално най-обещаващите лечения в началните етапи на пандемията беше използването на моноклонални антитела (85). Лабораторно създадените молекули, които наподобяват естествените антитела, произведени от човешкия организъм, които са специално насочени към определени структури на вируса, целяха да неутрализират инфекцията, като блокират вируса преди той да навлезе в клетките на човека (86).

Механизмът на действие на този тип лекарствени продукти е строго специфичен. Основната мишена на повечето моноклонални антитела, използвани срещу SARS-CoV-2, е т.нар. шипов (spike) протеин (87).



Фигура 4. 3D молекулярна визуализация (scientific 3D molecular rendering) на SARS-CoV-2 шипов (spike) протеина

Шипковият протеин играе ключова роля в процеса на проникване на вируса в човешките клетки чрез взаимодействие с ACE2 рецепторите, разположени на повърхността на редица тъкани (88). Чрез свързването си с определени участъци от този протеин, антителата предотвратяват взаимодействието между вируса и рецептора и по този начин блокират навлизането му в клетките (86). Част от терапиите включват комбинации от две различни антитела, които се насочват към различни епитопи на вируса. Това увеличава спектъра на действие и ограничава риска от вирусна резистентност (89).

През 2020 година, в пика на първата вълна на пандемията, бяха одобрени за спешна употреба първите моноклонални антитела, като bamlanivimab и etesevimab, разработени от фармацевтичната компания Eli Lilly (90),(91). Те показаха ефективност при пациенти с леко до умерено протичане на инфекцията, които са изложени на риск от усложнения (92). Впоследствие се появиха и други комбинации като casirivimab и imdevimab (REGEN-COV), които бяха широко прилагани както за лечение, така и за постекспозиционна профилактика (93). Друга значима молекула от този вид е sotrovimab, която е беше проектирана така, че да запази активност и при по-мутирала варианти на вируса. Първоначалните клинични данни показаха значително намаляване на риска от хоспитализация и смъртност при пациенти, получили терапия в първите дни от началото на симптомите (94). Моноклоналните антитела намираха приложение и при някои специфични групи – например имunosупресирани пациенти, които не развиват адекватен имунен отговор след ваксинация. Въпреки техния потенциал обаче, с времето се появяват редица ограничения при тяхната употреба (95).



Фигура 5. Ограничения при използването на моноклонални тела за лечението на COVID-19

Едно от най-сериозните предизвикателства пред употребата на моноклонални антитела бе свързано с еволюцията на вируса. Появата на нови варианти, особено Омикрон и неговите подварианти, доведе до значително намаляване на ефективността на повечето от вече наличните терапии. Някои от продуктите, включително casirivimab/imdevimab и bamlanivimab/etesevimab, напълно изгубиха способността си да неутрализират

циркулиращите вирусни щамове Това наложи оттегляне на разрешенията за спешна употреба и преустановяване на приложението им (44). Друг сериозен фактор обаче беше високата цена и необходимостта от болнично приложение. Терапиите с моноклонални антитела изискват венозно вливане и често специализирана медицинска среда, което ограничава достъпа до тях, особено в по-слабо развитите здравни системи. Освен това, ефективността на лечението е строго обвързана с ранното му приложение – до петия или седмия ден от началото на симптомите (97). Това изискване затрудняваше навременното администриране в условия на претоварени здравни системи.

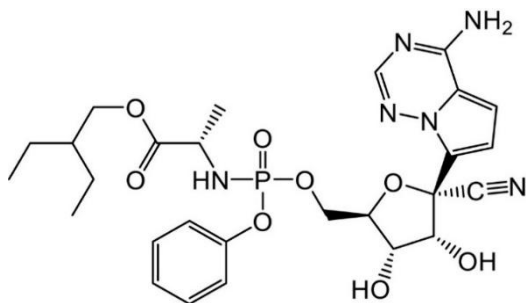
Към настоящия момент, данните показват че ролята на моноклоналните антитела в терапията на COVID-19 е значително намалена. Повечето лекарствени продукти са били изтеглени от употреба поради липса на ефективност срещу доминиращите вирусни варианти. В клиничната практика се наблюдава преминаване към употреба на широкоспектърни антивирусни лекарствени продукти като Paxlovid (INN-Nirmatrelvir/Ritonavir), които показват запазена ефективност и лесно приложение в домашна обстановка (98). Въпреки това, изследванията в областта на моноклоналните антитела продължават (99). Разработват се нови молекули, насочени към по-консервативни зони на вируса, които по-рядко мутират и могат да запазят ефикасност при бъдещи варианти (100),(101). Очаква се такива антитела да намерят приложение при високорискови пациенти, включително имунокомпрометирани лица, както и като средство за пасивна имунизация при нови заплахи от коронавируси

Моноклоналните антитела се оказаха важен пробив в лечението на COVID-19, особено в началния етап на пандемията. Те предоставиха целенасочена терапия за уязвимите групи и допринесоха за намаляване на тежките случаи и смъртността. С развитието на пандемията и еволюцията на вируса, тяхната роля бе ограничена, но научният опит, натрупан при тяхното разработване и прилагане, остава безценен. В бъдеще те могат отново да заемат водещо място в борбата с нови патогени или мутации на SARS-CoV-2.

Специфична противовирусна терапия (Remdesivir)

Химична структура и характеристики на Remdesivir

По своята структура Remdesivir (RDV) принадлежи към клас нуклеозидни лекарства. Болшинството от представителите на този клас имат изразена антивирусна, противоракова или имunosупресивна активност. Структурата на молекулите на тези лекарства се характеризира с хетероцикличен пръстен, свързан с фосфорния атом, Н-Р връзка (хетероцикличен пръстен-фосфор), като той може да варира при този тип терапевтици (70). Основни лекарства посочени от СЗО³ за лечение на ХИВ – tenofovir disoproxil и (tenofovir alafenamide fumarate), имат линкер на пропан, докато Remdesivir и sofosbuvir имат линкер на оксолан (102). Дори между Sofosbuvir и Remdesivir линкерът варира, което обуславя и сериозните разлики във фармакологичната активност. Remdesivir има циано-структура, прикрепена към оксолан. Циано-структурата има отношение към евентуална противоракова активност. Remdesivir, подобно на други лекарства от този тип, е естер а естерната връзка повишава липофилността, критична за клетъчната пропускливост. Това обуславя относително слабата водоразтворимост на Remdesivir. В човешкия организъм Remdesivir се подлага на хидролиза, последвана от етапи на фосфорилиране, като се образува нуклеозид трифосфат (103),(104).



Фигура 6. Химична структура на Remdesivir (104)

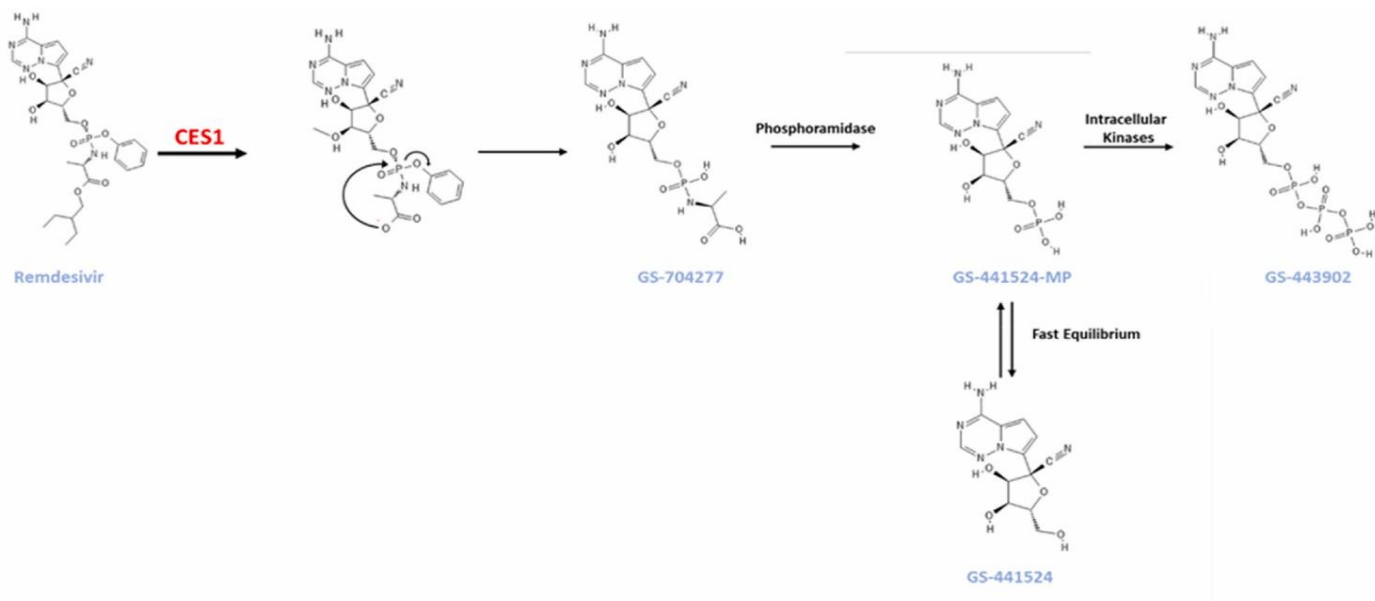
Механизъм на противовирусната активност на Remdesivir

Образуваият се в следствие на хидролизата и последващото фосфорилиране метаболит на Remdesivir притежава мощна антивирусна активност, основно чрез три

³ Основни лекарства на СЗО (на англ. WHO Essential Medicines) е списък от научно доказано най-важните, ефективни и безопасни лекарства, които всяка здравна система трябва да има постоянно налични. Това е глобален стандарт, който помага на държавите да осигурят достъпно и качествено лечение за населението си.

различни, но свързани по между си механизма:

1. пречи на действието на вирусната РНК-зависима РНК полимераза;
2. избягва ексорибонуклеазната корекция;
3. причинява забавено/медирано от цианогрупа верижно прекъсване на вирусния геном (105).



Фигура 7. Хидролиза на Remdesivir (106)

Доказано е, че човешкият ензим карбоксилестераза-1 (CES-1) участва в хидролитичното активиране на Remdesivir (81). Въпреки това точната идентичност на ензима за фосфорилиране все още не е определена. Що се отнася до трите механизма на антивирусната активност, посочените по-горе механизми 1 и 3 обуславят крайните резултати: забавена вирусна репликация. Механизъм 2, е този, който може да се разглежда двустранно: както положително, така и отрицателно спрямо вируса. От една страна, корекцията на генетични репликации стабилизира генома на вируса, но, от друга страна, липсата на капацитет за корекция води до по-голяма от очакваната нестабилност на мутациите. Редица изследвания твърдят, че трябва да се внимава в това отношение предвид факта, че възникналите варианти на SARS-CoV-2 са с повишен капацитет на предаване, като някои от тях притежават и по-голяма клинична тежест (107).

Спектър на противовирусната активност на Remdesivir

Както вече беше отбелязано, Remdesivir първоначално е разработен срещу вирусната

хеморагична треска Ебола (108). Доказано е, че този антивирусен агент проявява широк спектър на действие срещу цели седем вирусни семейства (109). Тези вируси, както е посочено в техния геном, варират от положителни до отрицателни и до амбисенс РНК вируси. Remdesivir е показал висока ефективност спрямо тези вируси с изключение на *Nantaviridae*. Членовете на семейство *Filoviridae* са силно чувствителни към Remdesivir със стойност на EC50 от едва 3 nM (концентрации с полумаксимално инхибиране). Известни представители на това семейство са вируса „Ебола“ и вирусът „Марбург“, които причиняват тежки заболявания, известни като вирусни хеморагични трески (110),(111). Повечето вируси от семейството на *Coronaviridae*, към което принадлежи SARS-CoV-2, също са силно чувствителни към Remdesivir (112). С човешки белодробни клетки и първични човешки епителни култури на дихателните пътища Remdesivir инхибира репликацията на SARS-CoV-2 със стойност на EC50 от 0,01 μ M (112). Въпреки това членовете на *Coronaviridae* показват големи разлики в щамовете от EC50 от 0,02 до 4,90 μ M, което представлява ~ 500-кратна разлика.

Безопасност на Remdesivir

Чернодробната токсичност и възможните лекарствени взаимодействия, които са в основата на опасенията за безопасността на Remdesivir, насочват към метаболизма на Remdesivir в човешкия организъм. Успоредно с това пациентите с COVID-19, вероятно във всички случаи, получават повече от едно или дори повече лекарства за своето заболяване. Remdesivir е естерно пролекарство и поради това се предполага, че има взаимодействия, базирани на хидролизата на която е подложено. Основните механизми при хидролитичните взаимодействия могат да се отличат по две основни характеристики: регулираната експресия на RDV хидролаза(и) и модулираната катализа спрямо RDV. Модулираната катализа на хидролизата на RDV се разглежда като неразделна част, тъй като хидролизата е задължителна за терапевтичната активност на лекарството. Потвърдено е, че Remdesivir се активира хидролитично от CES-1. Въпреки това, прекомерната хидролиза предизвиква сериозна цитотоксичност, главно чрез инхибиране на пролиферацията и засилване на апоптозата (113). Освен това е установено, че той необратимо инхибира CES-2 (25). Тази карбоксилестераза е ключова хидролаза с отличителна субстратна специфичност, регулирана експресия и специфично тъканно разпределение. Вероятно, необратимото инхибиране на тази хидролаза е допринасящ фактор за лекарствени взаимодействия с потенциално фармакологично и токсикологично въздействие.

Клинични проучвания на Remdesivir

Оценката на всяка една лекарствена терапия трябва да бъде правена на базата на данните от клиничните изпитвания, проведени с нея. Противовирусният ефект, клиничната ефикасност и безопасността на Remdesivir са доказани в голям брой клинични проучвания, проведени през последните години, като кратък преглед на клиничните постановки и резултатите на някои от тях са представени по-долу.

АСТТ-1 (NCT 04280705) (114)

Клинично проучването АСТТ-1 (32) е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване. То е проведено в 60 центъра в 10 страни за 29 дни. Обхваща 1063 пациенти на възраст 18 или повече години, хоспитализирани с потвърдена пневмония COVID-19, изискваща допълнителен кислород, които са разпределени на случаен принцип в съотношение 1:1, за да получат или натоварваща доза RDV 200 mg на ден I, последвана от 100 mg дневно за до 9 допълнителни дни (n=541) или плацебо (n=522). Първичната крайна точка първоначално е определена като разликата в клиничния статус, дефинирана по осемстепенната скала сред пациентите, лекувани с RDV, в сравнение с плацебо на 15-ия ден, но впоследствие е променена на времето до възстановяване. Промяната на обстановката на проучването е била предложена на 22 март 2020 г. Тя е предложена от статистици, участващи в изпитванията, които не са знаели за назначенията на лечение, и е била направена в отговор на информация, показваща, че инфекцията с COVID-19 може да има по-продължителен ход, отколкото се е оценявало по-рано.

Изключващи критерии при провеждане на клиничното проучването са следните:

- Аланин аминотрансфераза (ALT) или аспартат аминотрансфераза (AST) >5 пъти над горната граница на нормалния диапазон;
- Нарушена бъбречна функция, определена чрез изчисляване на изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR), или необходимост от хемодиализа или хемофилтрация;
- Алергия към изследвания продукт;
- Бременност или кърмене;
- Очаквано изписване от болницата или преместване в друга болница в рамките на 72 часа след записването. 1059 пациенти (538 интервенция и 521 контрола) са включени в крайния анализ, 1063 които са били рандомизирани. Вторичните крайни

точки са включвали клиничния статус на пациента, оценяван по скала от осем категории, оценяван ежедневно, докато пациентът е хоспитализиран.

Осемстепенната скала е включвала следните категории:

1. нехоспитализирани, без ограничения на дейността;
2. не е хоспитализиран, ограничения на дейността;
3. хоспитализирани, без нужда от допълнителен кислород и вече неизискващи постоянни медицински грижи;
4. хоспитализирани, неизискващи допълнителен кислород, но изискващи постоянни медицински грижи;
5. хоспитализиран, изискващ допълнителен кислород;
6. хоспитализирани, изискващи неинвазивна вентилация или използване на висок поток на кислород;
7. хоспитализирани, получаващи инвазивна механична вентилация или екстракорпорална мембранна оксигенация (ЕСМО);
8. смърт.

Първични резултати

Пациентите в групата на RDV са имали значително по-кратко време за възстановяване от пациентите в групата на плацебо, средно 11 дни срещу 15 дни; коефициент на възстановяване 1,32; 95% CI 1,12-1,55; $p < 0.001$. Общо 482 пациенти (45,5%) са се възстановили и 81 пациенти (7,6%) са починали. Възстановяването е най-изразено при 422 пациенти с изходен порядъчен резултат 5: това са пациенти, които са били хоспитализирани и са имали нужда от допълнителен кислород (коефициент на възстановяване 1,47; 95% CI 1,17-1,84). Няма разлика във времето за възстановяване при пациенти, получаващи механична вентилация или ЕСМО (коефициент на възстановяване 0,95; 95% CI 0,64-1,42).

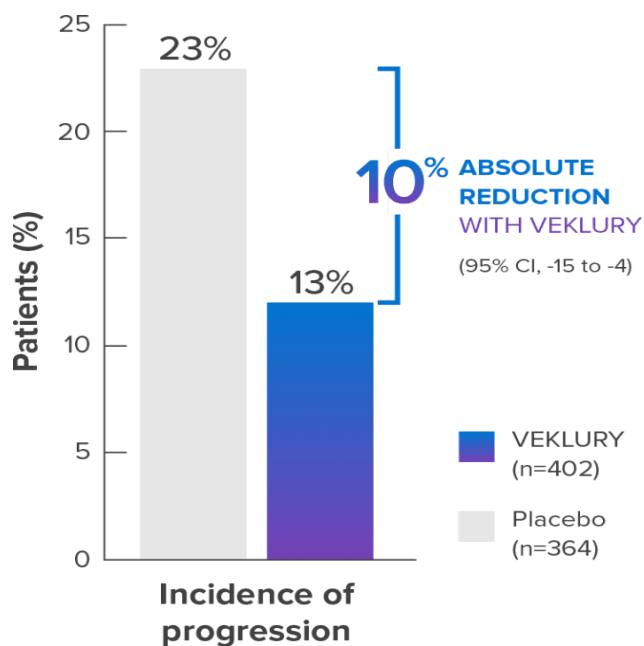
Вторични резултати

Шансовете за подобрене в резултата по ординалната скала, измерен на 15-ия ден, са значително по-високи в групата на RDV в сравнение с групата на плацебо, коефициент на шансове за подобрене, 1,50; 95% CI, 1,18 до 1,91; $P = 0,001$. Няма значима разлика в смъртността: 32 смъртни случая в групата с RDV срещу 54 смъртни случая в групата с плацебо. Оценка на Kaplan-Meier – 7,1% (95% CI 5,0-9,9) за RDV срещу 11,9% (95% CI 9,2-15,4) за плацебо ($p = 0,059$). Коефициент на риск от смърт 0,70 (95% CI, 0,47 до 1,04). Няма разлика в пациентите, прекъсващи лечението поради нежелано събитие между терапевтичните и контролните рамена.

Таблица 2. Намалена смъртност при прилагане на Remdesivir (според тежестта на заболяването (79))

Baseline тежест	N (RDV)	N (PBO)	Смъртност до ден 15 HR (95% CI)	Deaths (RDV/PBO) ден 15	КМ % ден 15 (RDV vs PBO)	Смъртност до ден 29 HR (95% CI)	Deaths (RDV/PBO) ден 29	КМ % ден 29 (RDV vs PBO)
Общо	541	521	0.55 (0.36–0.83)	35 / 61	6.7% vs 11.9%	0.73 (0.52–1.03)	59 / 77	11.4% vs 15.2%
Score 4 (без O ₂)	75	63	0.42 (0.04–4.67)	1 / 2	1.3% vs 3.2%	0.82 (0.17–4.07)	3 / 3	4.1% vs 4.8%
Score 5 (нисък поток O ₂)	232	203	0.28 (0.12–0.66)	7 / 21	3.1% vs 10.5%	0.30 (0.14–0.64)	9 / 25	4.0% vs 12.7%
Score 6 (HFNC/HIV)	95	98	0.82 (0.40–1.69)	13 / 17	14.2% vs 17.3%	1.02 (0.54–1.91)	19 / 20	21.2% vs 20.4%
Score 7 (ИМВ/ЕСМО)	131	154	0.76 (0.39–1.50)	14 / 21	10.9% vs 13.8%	1.13 (0.67–1.89)	28 / 29	21.9% vs 19.3%

Пациенти на възраст 18 или повече години, хоспитализирани с потвърдена пневмония от COVID-19, които са разпределени на случаен принцип в съотношение 2:1, за да получат или натоварваща доза от 200 mg RDV през първия ден, последвана от 100 mg дневно в продължение на 9 допълнителни дни (n=158) или плацебо (n=79). Първичната крайна точка е времето до клинично подобрене в рамките на 28 дни. То се определя като намаление с две точки в специална шестстепенна скала. Общата смъртност е числено по-ниска в групата на RDV в сравнение с групата на PBO със 70% значително намаление на смъртността сред пациентите, нуждаещи се от нисък поток на кислород.



Фигура 8. Прогресия на заболяването при немеханично вентилирани пациенти до вентилация или смърт на ден 15±2 (115).

Пациентите с немеханична вентилация, лекувани с RDV, са имали по-малка прогресия до вентилация или смърт в сравнение с PBO.

Wang et al (NCT04257656)

Проучването Wang et al. е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, което е проведено в 10 болници в гр. Хубей, Китай, в продължение на 28 дни. Проучването включва 237 пациенти точки включват съотношението на пациентите във всяка категория от шестобалната скала, смъртност по всякаква причина, честота на инвазивна механична вентилация, продължителност на кислородната терапия, продължителност на приема в болница и съотношение на пациенти с нозокомиална инфекция. Шестстепенната скала включва следните категории:

1. изписани или достигнали критерии за изписване;
2. хоспитализиран, без нужда от допълнителен кислород;
3. хоспитализиран, нуждаещ се от допълнителен кислород;
4. хоспитализирани, изискващи неинвазивна вентилация или използване на висок поток на кислород;
5. хоспитализирани, получаващи инвазивна механична вентилация или екстракорпорална мембранна оксигенация (ЕСМО);
6. *смърт.*

Статистическият план изчислява, че при допускане на процент на отпадане от 10%, проучването трябва да включва 453 пациенти и 325 събития в двете групи, за да осигури 80% мощност с грешка тип I от 2,5% (едностранна), ако съотношението на риска при сравняване на RDV с плацебо е 1,4. Въпреки това поради контрола на епидемията в Ухан след 12 март не са били записани пациенти, след което Съветът за безопасност на данните и мониторинг в проучването е препоръчал проучването да бъде прекратено, когато са били включени само 236 пациенти. Поради това проучването не е разполагало с достатъчно тежест за откриване на разлики между групите (изследването е имало тежест от 58% за първичния резултат). RDV показва по-малък от очаквания терапевтичен ефект (коефициент на риск 1,23; 95% CI 0,87 до 1,75) и не се наблюдава статистически значима разлика във времето до клинично подобрене между терапевтичните групи. Средното време до клинично подобрене е 21 дни (95% CI 13,0 до 28) в групата на RDV и 23 дни (95% CI 15,0 до 28,0) в групата на плацебо. Трябва да се отбележи, че проучването не показва разлика между групите в ефекта на лечението върху нито един от резултатите за ефикасност. Няма разлика между групите в дела на пациентите с нежелани реакции (RDV: 66%; плацебо:

64%). Повече пациенти в групата на плацебо съобщават за сериозни нежелани събития (26% срещу 18%), а повече пациенти в групата на RDV са прекратили лечението поради нежелани събития (12% срещу 5%).

Метаанализ на Cochrane

Метаанализът на Cochrane обединява данните от клиничните проучвания АСТТ-1 и Wang et al. Двете проучвания включват само два сравними резултата: смъртност по всякаква причина и честота на ниво на прогресия на СЗО 6/7. Метаанализът не открива статистически значима разлика в смъртността по всякаква причина между групите на лечение (относителен риск 0,74; 95% CI 0,40 до 1,37). Наблюдава се статистически значимо намаление на честотата на степен на прогресия на СЗО, ниво 6/7, между RDV и плацебо (относителен риск 0,76; 95% CI 0,62 до 0,93). Ефектът от лечението върху резултатите обаче е оценен в различни времеви точки в тези проучвания. Докато проучването АСТТ-1 оценява ефекта от лечението на ден 14, проучването на Wang et al. оценява ефекта от лечението на ден 28.

GS-US-540-5774 (NCT04292730)

Проучването GS-US-540-5774 е рандомизирано, отворено проучване, проведено в 105 центъра в 12 държави (Франция, Германия, Хонконг, Италия, Република Корея, Холандия, Сингапур, Испания, Швейцария, Тайван, Обединеното кралство, Съединените щати) за 28 дни. То включва 596 пациенти на възраст 12 или повече години, хоспитализирани с потвърдена умерена COVID-19 пневмония и кислородна сатурация >94%, които са разпределени на случаен принцип в съотношение 1:1:1 (116).

- I група: RDV 200 mg натоварваща доза на ден 1, последвана от 100 mg дневно за до 5 допълнителни дни (n= 199),
- II група: RDV 200 mg натоварваща доза на ден 1, последвана от 100 mg дневно за до 10 допълнителни дни (n=197),
- III група: стандартни грижи (n=200).

Пациентите са рандомизирани чрез интерактивна уеб система за разбъркване. Периодът на включване е между 15 март 2020 г. и 18 април 2020 г. Първичната крайна точка първоначално е дефинирана като дял на пациентите, изписани до 14-ия ден, но впоследствие е променена на оценка на клиничния статус по 7-точкова скала до ден 11. Промяната на първичната крайна точка е направена на 15 март 2020 г. въз основа на

нововъзникващите състояния на клиничната картина и оценка на COVID-19. Промяната включва и намаляване на възрастовата граница за допустимост от 18 на 12 години, като и изискването за минимална телесна температура за включване е премахнато. Авторският екип не е успял да определи мотивите зад промяната и е счел, че обосновката за промяната в първичната крайна точка не може да е в достатъчна степен аргументирано. Делът на пациентите, изписани на 14-ия ден (първоначалната първична крайна точка), е бил 76% (146/193) в 10-дневния прием на RDV групата, 76% (146/191) в групата с 5-дневен прием на RDV и 67% (134/200) в групата със стандартни грижи, но статистическата значимост на разликите не е оценена.

Вторичната крайна точка е делът на пациентите с нежелани събития по време на проучването. Тук се включват: време до възстановяване, определено като подобрене от изходен резултат от 2 до 5 до резултат 6 или 7 или от изходен резултат от 6 до резултат 7, време до модифицирано възстановяване, време до клинично подобрене, определено като подобрене от изходното ниво от най-малко 2 точки по 7-точковата ординална скала, време до поне 1-точково подобрене и време до прекратяване на кислородната поддръжка. Проучването включва също и други проучвателни крайни точки като продължителността на хоспитализацията, продължителността на различните режими на дихателна поддръжка и смъртността от всякаква причина:

1. смърт;
2. хоспитализирани, на инвазивна механична вентилация или екстракорпорална мембранна оксигенация (ЕСМО);
3. хоспитализирани, на неинвазивна вентилация или използване на кислород с висок поток;
4. хоспитализирани, на нисък поток на допълнителен кислород;
5. хоспитализирани, които не се нуждаят от допълнителен кислород, но се нуждаят от продължаващи медицински грижи;
6. хоспитализирани, които не се нуждаят от допълнителен кислород и вече не изискват текущи медицински грижи;
7. нехоспитализирани.

Ако, по мнението на изследователя, пациентите са се подобрили достатъчно, те могат да бъдат изписани от болницата, преди да завършат експерименталното си лечение. При положение, че болницата е използвала друга терапия за COVID-19, включена в националния стандарт за терапия, едновременната им употреба е разрешена. Въпреки че последващо изменение на клиничния протокол е забранил тази практика, някои пациенти

вече са били лекувани с допълнителни лекарства. Въпреки това делът на пациентите, които са получили тези терапии във всяка група на лечение по време на периода на проучването, както и потенциалното въздействие на тези лечения върху резултатите, не са докладвани. Проучването е с отворен дизайн, тъй като спонсорът не е разполагал с достатъчен брой флакони с плацебо. Не са положени и достатъчно усилия за минимизиране на пристрастността. Размерът на ефекта за първичната крайна точка е изчислен като съотношение на шансовете, където съотношението на шансовете, по-голямо от 1, показва промени в клиничния статус във всички категории към категория 7 (нехоспитализирани) в полза на RDV. Вторичните и проучвателните анализи не са коригирани за множественост и следователно резултатите не могат да бъдат използвани за извеждане на ефектите от лечението за тези крайни точки.

На изходно ниво се наблюдават леки разлики в дела на пациентите, нуждаещи се от допълнителен кислород с нисък поток, с по-голям дял в групата със стандартни грижи, изискващи тази терапия (стандартни грижи – 18%; RDV 5 дни – 15%; RDV 10 дни – 12%). В началото има разлики между групите в нивото на съпътстваща употреба на лекарства. Повече пациенти в групата със стандартни грижи са получавали стероиди (стандартни грижи – 19%; RDV 5 дни – 17%; RDV 10 дни – 15%), хидроксихлорохин/хлорохин (стандартни грижи – 45%; RDV 5 дни – 8%; RDV 10 дни – 11%), лопинавир-ритонавир (стандартни грижи – 22%; RDV 5 дни – 5%; RDV 10 дни – 6%) и азитромицин (стандартни грижи – 31%; RDV 5 дни – 18%; RDV 10 дни – 21%). Важно е да се знае, че делът на пациентите, които са продължили да получават съпътстващи терапии за COVID-19 по време на проучването, не е докладван. От 199 пациенти, рандомизирани да получават RDV за 5 дни, 191 пациенти (96%) са получили лекарството и са включени в първичния анализ, а 145 (72,9%) са завършили продължителността на лечението. Причините за прекратяване са изписване от болница (18%), оттегляне на съгласие (3%) и нежелани събития (2%). От 197 пациенти, рандомизирани да получават RDV за 10 дни, 193 пациенти (98%) са получили изследваното лекарство и са включени в първичния анализ, а 73 пациенти (37,1%) са завършили продължителността на лечението. Причините за преустановяване включват изписване от болница (51%), нежелани събития (4%) и оттегляне на съгласието (3%). От 200 пациенти, рандомизирани да продължат стандартното лечение, 200 пациенти (100%) са получили този режим на лечение и са включени в първичния анализ. Следователно основната причина за незавършване на лечението е изписването от болницата (18% за 5-

дневен RDV, 51% за 10-дневен RDV и 0% за стандартно лечение), които биха могли да бъдат повлияни от отворения дизайн на проучването (117).

CARAVAN (pediatric) study

COVID-19 обикновено е леко заболяване при деца и кърмачета. Малка част обаче развиват тежко състояние, което изисква интензивно лечение и вентилационна поддръжка. Доказано при предходни проучвания е, че RDV(RDV) съкращава времето за възстановяване при възрастни с тежка форма на COVID-19. Целта на това проучване е да се оцени безопасността и ефикасността на RDV при педиатрични пациенти (118). CARAVAN (NCT04431453) е отворено проучване на RDV при хоспитализирани педиатрични пациенти с PCR потвърден COVID-19. IV RDV се прилага за до 10 дни 200 mg на ден 1, последвано от 100 mg дневно в кохорта 1 (12 до <18 години, тегло ≥ 40 kg) или 5 mg/kg на ден 1, последвано от 2,5 mg/kg дневно в кохорта 2-4 (28 дни до <18 години, стратифицирани по тегло). Безопасността се установява чрез нежелани събития (AE) и лабораторни тестове. Оценките за ефикасност включват промяна в нуждите от кислород и клиничния статус по 7-точкова ординална скала до ден 10. Представени са предварителните резултати за първите 27 пациенти.

Средната (диапазон) възраст и тегло са:

- Кохорта 1, 15 (12-17) г. и 84 (47-192) кг;
- Кохорта 2, 8 (4-16) г. и 27 (25-39) кг;
- Кохорта 3, 3 (2-5) г. и 16 (12-18) кг;
- Кохорта 4, 6 (2-11) мес. и 7 (3-10) кг.

Като цяло 52% от рандомизираните са били <12 години, 56% са били жени и 96% са имали ≥ 1 съпътстващо заболяване. Средният брой дози на RDV е 5; повечето прекъсвания на RDV се дължат на клинично подобрение. На изходно ниво 67% се нуждаят от допълнителен кислород, включително 22% от инвазивна вентилация; на ден 10 стойностите са съответно 26% и 15%. Общо 70% са показали клинично подобрение по 7-точковата скала на ден 10. Повечето (78%) са имали ≥ 1 нежелана лекарствена реакция, включително 17% с нежелани реакции, свързани с проучваното лекарство; 7% са прекратили приема на проучваното лекарство поради нежелана лекарствена реакция. Сериозни нежелани реакции са съобщени за 33% от пациентите; няма фатални, свързани с проучваното лекарство. Двама пациенти са починали в рамките на 30 дни след завършване на лечението. Лабораторни

аномалии степен 3 или 4 са съобщени при 52%; тези, съобщени при ≥ 1 пациенти, са понижен хемоглобин ($n=5$) и хипогликемия, глюкозурия и повишен РТТ ($n=2$ всеки). Не са отбелязани очевидни тенденции в безопасността, свързани с RDV.

Като заключение от проучването може да се каже, че сред педиатричните пациенти на възраст от 2 месеца до 17 години, лекувани с RDV за COVID-19, 70% са имали клинично подобрене. Предстои определяне на дозата, която трябва да се оцени, за включване на доносни и недоносни новородени (119).

PINETREE (NCT04501952)

Клиничното проучване PINERREE е фокусирано относно ранното приложение RDV за предотвратяване на прогресията до тежък Covid-19 при амбулаторни пациенти (120). То е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо нехоспитализирани пациенти с Covid-19, при които симптомите са се появили през предходните 7 дни и които са имали поне един рисков фактор за прогресия на заболяването (възраст ≥ 60 години, затлъстяване или определени съпътстващи медицински състояния).

Пациентите, участващи в проучването, са били на възраст 12 или повече години и са имали поне един съществуващ рисков фактор за прогресиране до тежка форма на COVID-19 или са били на възраст 60 години или повече, независимо дали са имали други рискови фактори. Рисковите фактори включват хипертония, сърдечно-съдови или мозъчно-съдови заболявания, захарен диабет, затлъстяване (индекс на телесна маса (BMI; теглото в килограми, разделено на квадрата на височината в метри) от ≥ 30), имунен компромат, хронична лека или умерена бъбречна недостатъчност, хронично чернодробно заболяване, хронично белодробно заболяване, настоящ рак или сърповидно-клетъчна анемия. Отговарящите на условията пациенти са имали поне един продължаващ симптом, съответстващ на Covid-19, с поява на първия симптом в рамките на 7 дни преди рандомизирането (като се има предвид, че хоспитализацията обикновено се извършва на или след 7 дни от симптомите). Отговарящите на условията пациенти са имали SARS-CoV-2 инфекция, потвърдена чрез молекулярно диагностичен анализ в рамките на 4 дни преди скрининга (което съответства на периода, характеризиращ се с най-висок вирусен товар). Пациентите са разпределени на случаен принцип да получават интравенозен RDV (200 mg през първия и 100 mg на ден 2 и 3) или плацебо.

Първичната крайна точка за ефикасност е съвкупност от хоспитализация, свързана с

COVID-19 (както е определено от изследователите на обекта, които не са знаели за разпределението на опитните групи, и дефинирана като ≥ 24 часа грижа) или смърт от каквато и да е причина до 28-ия ден. Първичната крайна точка за ефикасност първоначално е комбинация от хоспитализация по каквато и да е причина или смърт по каквато и да е причина до 14-ия ден, като впоследствие е променена на 14 януари 2021 г. в отговор на коментари от FDA. Първичната крайна точка за безопасност е всяко нежелано събитие. Вторичната крайна точка е комбинация от свързано с COVID-19 медицинско посещение или смърт от каквато и да е причина до 28-ия ден.

От 562 пациенти, които са били подложени на рандомизация и са включени в анализите, са получили поне една доза RDV или плацебо. От тях 279 пациенти са в групата на RDV и 283 в групата на плацебо. Средната възраст е 50 години, 47,9% от пациентите са жени, а 41,8% са испанци или латиноамериканци. Най-честите съпътстващи състояния са захарен диабет (61,6%), затлъстяване (55,2%) и хипертония (47,7%). Свързана с Covid-19 хоспитализация или смърт по каквато и да е причина е настъпила при 2 пациенти (0,7%) в групата на RDV и при 15 (5,3%) в групата на плацебо (коефициент на риск 0,13; 95% доверителен интервал [CI], 0,03 до 0,59; $P=0,008$). Четири от 246 пациенти (1,6%) в групата на RDV и 21 от 252 (8,3%) в групата на плацебо са имали медицинско посещение, свързано с Covid-19, до 28-ия ден (коефициент на риск 0,19; 95% CI, 0,07 до 0,56). Нито един пациент не е починал до 28-ия ден. Нежелани реакции са настъпили при 42,3% от пациентите в групата на RDV и при 46,3% от тези в групата на плацебо (121).

Може да се заключи, че сред нехоспитализирани пациенти, които са били изложени на висок риск от прогресиране на COVID-19, след 3-дневен курс RDV е имал приемлив профил на безопасност и е довел до 87% по-нисък риск от хоспитализация или смърт в сравнение с плацебо.

Регистрационен статус на Remdisivir

Съединени щати (FDA)

Агенцията по храните и лекарствата на САЩ (FDA) първоначално разрешава Remdisivir за спешна употреба. На 1 май 2020 г. FDA издава първото Emergency Use Authorization (EUA) за лечение на хоспитализирани пациенти с тежък COVID-19 (79). Тежък COVID-19 в този контекст е дефиниран като състояние на пациенти с кислородна сатурация ≤ 94 или нуждаещи се от допълнителен кислород, механична вентилация или

ЕСМО. Първоначално достъпът е контролиран от правителството на САЩ, което разпределя ограничените налични дози към болниците. На 28 август 2020 г. FDA разширява обхвата на EUA, като позволява RDV да се използва при всички хоспитализирани пациенти с доказан или подозирано COVID-19, независимо от тежестта на заболяването. Това разширение почива на натрупания клиничен опит и цели по-широкия достъп преди формалното му одобрение по-късно (122).

На 22 октомври 2020 г. Remdisivir получава пълно одобрение от FDA – първото одобрение на FDA за лечение на COVID-19. Разрешението за употреба обхваща възрастни и деца ≥ 12 години с тегло ≥ 40 kg, изискващи хоспитализация за лечение на COVID-19. На същата дата FDA ревизира и съществуващото EUA, за да продължи достъпа за педиатрични пациенти извън одобрената възрастова група – позволява употреба при хоспитализирани деца с тегло 3,5–40 kg или възраст < 12 години (но $\geq 3,5$ kg). По този начин по-малките деца остават обхванати от EUA, докато по-големите (≥ 12 г) са обхванати от пълното одобрение. Впоследствие FDA издава и допълнително EUA на 19 ноември 2020 г. за комбинацията Varicitinib + RDV при хоспитализирани пациенти (≥ 2 години) на кислородна терапия или вентилация, базирайки се на проучването ACTT-2 (123).

С натрупване на нови данни, FDA разширява показанията на Veklury и в амбулаторни условия. На 21 януари 2022 г. агенцията одобрява Remdisivir за нехоспитализирани (амбулаторни) пациенти с висок риск от прогресия – възрастни и деца ≥ 12 год. (≥ 40 kg) с лек до умерен COVID-19, които не са хоспитализирани, но са в риск от тежко протичане (напр. поради съпътстващи заболявания). Скоро след това, на 25 април 2022 г., FDA одобрява употребата на Remdisivir и при педиатрични пациенти от 28-дневна възраст с тегло ≥ 3 kg. Тази разширена индикация позволява лечение на кърмачета и малки деца с COVID-19, които отговарят на критериите (хоспитализация или висок риск), отбелязвайки важна стъпка в педиатричната популация. Понастоящем в САЩ Veklury е напълно одобрен за лечение на COVID-19 при всички възрастови групи над 28 дни, когато са налице показания (хоспитализация или рискови фактори за тежко протичане), докато EUA продължава да покрива определени случаи (например деца < 12 год. в амбулаторни условия).

Европейски съюз (ЕМА)

Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) и Европейската комисия също предприемат ускорени действия спрямо възможността за приложение на Remdisivir още

през 2020 г. През месец април 2020 г. ЕМА издава препоръки за състрадателна употреба⁴ на Remdisivir в ЕС при тежко болни с COVID-19. На 25 юни 2020 г. Комитетът по лекарствени продукти за хуманна употреба (CHMP) към ЕМА издаде положително становище за условно разрешаване, а на 3 юли 2020 г. Европейската комисия официално предостави условно разрешение за употреба на Remdisivir с търговското наименование Veklury в ЕС (124). Това е първият одобрен лекарствен продукт срещу COVID-19 в ЕС. Показанието при условното одобрение е лечение на COVID-19 при възрастни и юноши (≥ 12 години) с тегло ≥ 40 kg, които имат пневмония, изискваща допълнителен кислород (т.е. пациенти в тежко състояние, но без инвазивна вентилация). Одобрението е условно, което означава, че е основано на предварителни данни за ефективност и безопасност, изисквайки по-нататъшно представяне на доказателства (включително заключителни резултати от клинични изпитвания). Впоследствие ЕМА наблюдава внимателно новите данни, като запази достъпа до лекарството, преценявайки, че ползите надвишават рисковете от употребата му.

През декември 2021 г. CHMP препоръчва разширяване на показанията на ремдесивир в ЕС, отвъд първоначално одобрените тежки случаи. На 16 декември 2021 г. ЕМА одобрява употребата на Veklury и при възрастни, които не се нуждаят от кислород, но са с повишен риск от прогресиране към тежък COVID-19 (напр. пациенти с придружаващи заболявания). Това на практика отваря вратата за амбулаторно приложение при високорискови пациенти, подобно на разширенията в САЩ. Освен това през 2021 г. ЕМА започна оценка на данни за употреба и при педиатрични пациенти под 12 години, тъй като производителят подаде заявка за разширение на индикацията и в тази популация. На 10 август 2022 г. ЕМА обявява, че Veklury преминава от условно към пълно (standard) разрешение за употреба в ЕС, след като всички изисквани данни са предоставени и оценени. Пълното одобрение потвърждава положителния баланс полза-риск на Veklury за одобрените показания, които към 2022 г. обхващат лечение на COVID-19 при: хоспитализирани възрастни и юноши (≥ 12 г., ≥ 40 kg) на кислородна терапия, както и нехоспитализирани възрастни с рискови фактори за тежко протичане. Впоследствие Европейската комисия утвържи тези решения, осигурявайки продължаване на

⁴ Състрадателна употреба на лекарства (на английски „compassionate use“) означава предоставяне на експериментално или все още неразрешено за дадена индикация лекарство на пациенти, които нямат други терапевтични възможности, обикновено при тежки, животозастрашаващи или редки заболявания.

централизираното разрешение в страните членки.

Бележка: Към момента на пълното одобрение, ЕМА разширява и възрастовия обхват въз основа на проучвания при деца. През септември 2022 г. например, Педиатричният комитет на ЕМА препоръчва добавяне на индикация при деца с тегло най-малко 3 кг, подобно на одобрението в САЩ. След финализиране на оценките, тези промени се отразяват в продуктовата информация (КХП) на Veklury в ЕС.

Обединено кралство (MHRA)

В Обединеното кралство (УК) ранният достъп до Remdisivir става възможен още преди официалното лицензиране, главно чрез присъединяване към клинични изпитвания и специални програми. През май 2020 г., в разгара на първата вълна, британските здравни власти обявяват, че тежко болни пациенти ще получат достъп до Remdisivir по състрадателна или ранна схема за достъп, предвид обещаващите резултати и липсата на алтернативи.

По време на преходния период след Брекзит⁵ (до края на 2020 г.), Великобритания все още признава решенията на ЕМА. След като ЕМА издаде условно разрешение през юли 2020 г., MHRA фактически позволи употребата на Veklury на същите основания и индикации. След пълното излизане на Великобритания от ЕС, MHRA през 2021 г. официално прехвърли условното разрешение към националната си регулаторна рамка, запазвайки Remdisivir като одобрено лечение. Впоследствие, когато ЕМА премахна условността в разрешението за употреба (2022), MHRA също утвърди Remdisivir с пълно разрешение на територията на Обединеното кралство. Към 2022 г. показанията в UK съответстват на тези в ЕС и САЩ, а именно Veklury е показан за хоспитализирани пациенти с COVID-19 (вкл. деца ≥ 12 г., ≥ 40 kg) и за високорискови случаи в амбулаторни условия.

Япония (PMDA/MHLW)

Япония беше сред първите държави, одобрили Remdisivir. На 7 май 2020 г. Министерството на здравеопазването, труда и благосъстоянието на Япония (MHLW), след спешна оценка от агенцията PMDA, одобрява Remdisivir за лечение на COVID-19. Решението в Япония е взето по ускорена процедура „извънредно одобрение“, базирана на извънредното положение и данните, предоставени от САЩ. Това прави Япония първата

⁵ Брекзит (на англ. Brexit) е съкращение от “British Exit” и означава излизането на Обединеното кралство от Европейския съюз.

страна в света, дала официално одобрение (пълно, макар и ускорено) на Remdisivir след избухването на пандемията (79). Одобрението се отнася за пациенти с тежък COVID-19, това са главно тези с пневмония, нуждаещи се от допълнителен кислород или интензивни грижи. Японският регулатор основава решението си на наличните данни от глобални изпитвания и признаването, че ползите превишават рисковете при критично болни пациенти, въпреки „неяснотите“, относно пълната степен на ефикасност. След одобрението, правителството на Япония бързо разпределя Veklury към болниците. Към края на 2020 г. RDV остава стандартна терапия за тежък COVID-19 в Япония, често в комбинация с кортикостероиди. През 2022 г. Япония разширява достъпа до Remdisivir, одобрявайки го и за амбулаторно приложение при пациенти с риск от усложнения. MHLW разрешава 3-дневен интравенозен курс при леки случаи с рискови фактори, подобно на подхода на FDA, за да предотврати прогресия към хоспитализация. Също така Япония участва в международни проучвания за приложение на Remdisivir при деца, което може да доведе до бъдещо одобрение и в педиатричната група.

Индия (CDSCO)

Индия одобрява Remdisivir в началото на пандемията чрез механизъм за спешна употреба. На 1 юни 2020 г. CDSCO издава разрешение за спешна ограничена употреба на Remdisivir при пациенти с тежък COVID-19. Това става скоро след публикуване на първите положителни клинични данни, като Индия е сред първите няколко държави в Азия, предприели тази стъпка. Първоначалното одобрение в Индия е за хоспитализирани възрастни с ниска кислородна сатурация или нужда от кислород/вентилация (т.е. тежки случаи), с петдневна до десетдневна схема на лечение. Поради мащабната епидемия в страната, индийското правителство бързо включва RDV в протоколите за лечение на COVID-19 в болниците (79).

Интересна особеност в Индия е, че няколко местни фармацевтични компании получават лиценз да произвеждат генеричен продукт Remdisivir, което увеличава достъпа до лечението. Още на 12 май 2020 г. Gilead сключва доброволни неексклузивни лицензи с пет производители в Индия и Пакистан за производство на Remdisivir за разпространение в 127 държави (предимно страни с нисък и среден доход на глава от населението). В резултат, през лятото на 2020 г. на индийския пазар излизат няколко генерични версии на Remdisivir под различни търговски имена: Cipremi (на Cipla), Covifor (на Hetero Labs), Desrem (на

Mylan/Viatris), Redyx (на Dr. Reddy’s) и др. Индийският регулатор одобрява тези продукти, като на 23 юни 2020 г. дава извънредно разрешение на Cipla и Hetero да пуснат своите продукти в продажба. Това осигурява по-широко разпространение из страната и региона на значително по-ниска цена. Впоследствие (2021–2022 г.) Индия разширява одобрението на RDV, позволявайки употреба и при деца над 12 години, съобразно някои местни проучвания и световния опит до момента.

Южна Корея (MFDS)

Република Южна Корея също беше сред азиатските държави, които рано осигуриха достъп до Remdisivir. Там Министерството на храните и лекарствата (MFDS) на 3 юли 2020 г. одобри Remdisivir за спешна употреба при тежки случаи на COVID-19. Това позволи вноса и приложението му в корейски болници за пациенти с пневмония и дихателна недостатъчност. Южна Корея основа това решение на данни от клинични изпитвания и по аналогия с одобренията в САЩ и Япония, отчитайки ограничените възможности (към онзи момент) за лечение. През следващите месеци Корея получи доставки на Veclury чрез преки споразумения с Gilead и чрез участие в инициативи на СЗО (79).

Сингапур (HSA)

Сингапур одобрява RDV няколко седмици по-рано Южна Корея. На 10 юни 2020 г. Сингапурската агенция по науките за здравето (HSA) издаде условно одобрение за употреба на RDV при COVID-19. Условието изисква допълнително наблюдение и докладване на резултатите. Показанията са за пациенти с тежък COVID-19 в болница, подобно на критериите наложени в другите страни. Сингапур бързо включи лекарството в националния клиничен справочник, като то остава резервирано за пациенти с хипоксия (79).

Австралия (TGA)

Австралия е пример за държава от западния Пасифик и Северна Америка (извън САЩ), която приложи условно одобрение на Remdisivir през 2020 г. Там Администрацията за терапевтични продукти (TGA) одобри временно RDV на 10 юли 2020 г., обявявайки го за първото одобрено лечение на COVID-19 в Австралия. Първоначалната индикация е за хоспитализирани възрастни и юноши с тежки симптоми, нуждаещи се от кислород. Одобрението е дадено при условие за представяне на допълнителни данни (provisional

approval). Австралийските власти тогава съобщиха, че разполагат с достатъчни запаси в националния си резерв от лекарствени продукти, за да покрият нуждите на здравната система. Впоследствие, TGA продължи да обновява разрешението на RDV, като през 2021 г. удължи действието на временния статут, а през 2022 г. на базата на глобалния опит започва процедура по пълно одобрение. Австралия също така участва в изпитвания за използване на RDV при деца, което допринесе за потенциално разширяване на показанията (79).

Канада (НС)

Канада първоначално предоставя достъп до Remdisivir чрез специална програма. Към април 2020 г. канадски пациенти са могли да го получат единствено в рамките на клинични изпитвания или по програмата за състрадателна употреба (Health Canada Special Access Program). С напредването на събиране на данните, през юни 2020 г. Gilead подаде заявление в Health Canada и на 27 юли 2020 г. Remdisivir получи условно одобрение в Канада. Одобрението (Conditional Authorization) позволи употреба при тежък COVID-19, подобно на американското и европейското – за хоспитализирани пациенти с пневмония, нуждаещи се от кислород. Поради условия характер на разрешението, от производителя се изиска да предоставя периодични доклади за безопасност. Канадското правителство паралелно сключи договор с Gilead за доставка на до 150 000 флакона RDV през есента на 2020 г. До края на 2020 г. лекарството вече беше включено в националните насоки за терапия, но употребата му остана ограничена от наличността и от становището на провинциалните лечебни заведения. През април 2022 г. Health Canada премахна условия статус и издаде пълно одобрение за Veklury, като също така разшири показанията да включват амбулаторни пациенти с висок риск, аналогично на FDA (125).

Бразилия (ANVISA) и Латинска Америка

В Латинска Америка приемането на Remdisivir е нееднородно. Бразилия, която е най-голямата държава в региона одобри лекарството на 12 март 2021 г. чрез своята Национална агенция по санитарен надзор (ANVISA). Това е първият одобрен лекарствен продукт за COVID-19 в страната, повече от година след началото на пандемията. Одобрението обхваща употреба при хоспитализирани възрастни и юноши (≥ 12 г., ≥ 40 kg) с пневмония, изискваща кислород, в съответствие с показанията, валидирани другаде. Първоначално бразилските власти са предпазливи – в първите месеци на пандемията RDV е достъпен само в рамките

на клинични изпитвания и по процедури за състрадателна употреба. Фактор за забавянето са както противоречивите данни (напр. проучването Solidarity на СЗО) така и високата цена. Все пак, след натиск от медицинската общност и изясняване на протоколите, ANVISA дава зелена светлина през март 2021 г., позволявайки внос на Veklury. Оттогава RDV се използва в специализираните COVID-19 отделения на Бразилия, макар и по-ограничено поради разходите и късното одобрение.

Други страни в Латинска Америка предприемат различни подходи. Мексико първоначално двукратно отказва официално одобрение на Remdisivir, като през октомври 2020 г. здравните власти (COFEPRIS) заявяват, че доказателствата не са достатъчно убедителни. Въпреки това, още през март 2020 г. COFEPRIS позволява ограничена употреба при спешни случаи и под строг контрол. Едва в средата на 2021 г. Мексико преразглежда позицията си след появата на нови данни. Аржентина, Чили и Колумбия допускат RDV главно чрез клинични проучвания и състрадателни програми през 2020 г., без формално пазарно одобрение дотогава. С разширяване на производството на генерични версии, някои от тези държави впоследствие внасят RDV чрез споразумения с ООН или директно от индийски производители.

Африка

В страните от Африка регистрационният статус на Remdisivir варира, но достъпът е предимно осигурен чрез международни механизми. Много африкански държави се възползват от доброволните лицензи на Gilead – тъй като по-голямата част от страните в Африка са включени в списъка от 127 държави, покрити от генеричните споразумения. Това води до факта, че през втората половина на 2020 г. в някои от страните на Африка започват доставки на генеричен Remdisivir на достъпна цена, който е произведен от фармацевтични компании в Индия. Египет и Южна Африка още през лятото на 2020 г. одобряват вноса и/или местното производство на генеричен Remdisivir по спешна процедура (126). В Египет държавната фармацевтична организация произвежда RDV през юли 2020 г. след ускорено одобрение, за да обезпечи националните нужди. Южна Африка чрез регулатора SAMPRA разрешава контролирана употреба на RDV в болниците по заявка до финализиране на регистрацията. До края на 2020 г. най-малко 20 африкански държави получиха партии RDV или по линия на ООН/СЗО (като дарения за хуманитарни цели), или чрез директно закупуване на генерични варианти от продукта.

Световната здравна организация (СЗО) зае по-предпазлива позиция относно

употребата на Remdesivir. През ноември 2020 г. СЗО издаде условна препоръка против употребата на RDV при хоспитализирани пациенти с COVID-19, позовавайки се на липса на доказан ефект върху смъртността според междинните резултати от глобалното проучване Solidarity. Тази препоръка временно повлия на някои по-бедни държави да отложат широкото прилагане на лекарствения продукт. Въпреки това, с натрупване на нови данни, през април 2022 г. СЗО актуализира насоките си, като препоръча RDV при нехоспитализирани пациенти с висок риск от прогресия, докато остана в неутрална позиция за употребата му при тежко болни (80).

В обобщение, може да е каже, че в глобален мащаб Remdesivir е включен в терапевтичните протоколи за COVID-19 в над 50 държави. Статусът му варира от пълно одобрение (САЩ, ЕС, Япония, Великобритания и др.), през условно или спешно разрешение (напр. Индия, Южна Корея, редица страни от Африка и Латинска Америка), до ограничена употреба под наблюдение (в съответствие с препоръките на СЗО). Разрешенията постепенно се хармонизират с разширяване на показанията – особено към по-леки случаи с рискови фактори и към педиатрични пациенти – подкрепени от нови клинични доказателства.

Търговски наименования

В хода на разработката Remdesivir е известен под лабораторния код GS-5734. Той получава одобрение за ЕМА за спешна и ограничена употреба по света под това обозначение, преди да бъде широко промотиран с търговското наименование Veklury. Remdesivir е международното непатентно наименование (INN) на лекарството, а Veklury е оригиналното търговско наименование, използвано от американската биофармацевтична компания Gilead Sciences на повечето пазари в света (САЩ, Европа, Япония, Австралия и др.). В допълнение, в отделни държави и региони съществуват и други търговски наименования за Remdesivir, главно за генеричните версии, произведени по лиценз. Например, в Индия и някои азиатски и африкански страни лекарствения продукт се разпространява под имена като Cipremi (производител Cipla), Covifor (Hetero Labs), Desrem (Mylan/Viatris), Jevimen (Jubilant Life) и др. Тези продукти имат същата активна съставка и показания, но се пускат от различни фирми съгласно споразуменията за доброволен лиценз. В Бангладеш (която не бе обхваната от патентни ограничения) локален производител е пуснал на пазара генерик под името Vemsivir още през пролетта на 2020 г.

Важно е да се отбележи, че независимо от търговското наименование, дозировката и начина на употреба на всички тези продукти са еднакви. Remdesivir се прилага интравенозно, обичайно в доза 200 mg на първия ден, последвана от 100 mg дневно за 5–10 дни. Производственият процес и качеството на произвежданите продукти с лицензно споразумение са под строг регулаторен контрол.

Търговските наименования в различни региони в света са от значение главно за логистиката, регулаторните списъци и фармакопейните справочници, но медицинската общност разпознава лекарствения продукт предимно по генеричното му наименование – Remdesivir или съкращението “RDV”. В литературата и докладите на СЗО се използва предимно това название, което улеснява обобщаването на данните от различни държави и източници.

Моноклонални антитела

REGN-COV2 Casirivimab and Imdevimab (Ronapreve)

Химична структура и фармакологични характеристики

Моноклоналните антитела представляват високомолекулни гликопротеини от клас IgG, изградени от две тежки и две леки полипептидни вериги, свързани чрез дисулфидни връзки в характерна Y-образна структура, която осигурява специфично разпознаване на антигени. Тази молекулярна организация определя, както тяхната биологична активност, така и фармакокинетичните им характеристики (127).

Casirivimab (REGN10933) и Imdevimab (REGN10987) представляват рекомбинантни напълно човешки моноклонални антитела от клас IgG1. Двете антитела са разработени от фармацевтичната компания Regeneron с помощта на хуманизирана миши платформа (VelocImmune), като Casirivimab има κ (капса) -лека верига, а Imdevimab – λ (лямбда) лека верига (128). Производството им става чрез рекомбинантна ДНК технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (CHO клетки) (129). Комбинацията от тези две антитела се доставя като лекарствен продукт (с търговски названия REGEN-COV в САЩ и Ronapreve извън САЩ) и се прилага едновременно – обикновено чрез интравенозна инфузия или подкожни инжекции. Целта на комбинирането им е да се намали рискът от вирусен мутационен „бяг“ – т.е. вирусът трудно да избяга от неутрализация, ако притежава мутация в единия епитоп, тъй като второто антитяло ще го неутрализира.

Фармакокинетично, Casirivimab и Imdevimab имат непроменени Fc-фрагменти,

типични за човешкия IgG1. Това им осигурява стандартен плазмен полуживот от порядъка на 3–4 седмици. В проучванията средната елиминационна полуразпад за всяко антитяло е ~27–32 дни както при еднократна венозна инфузия, така и при подкожно приложение. След еднократна доза 1200 mg i.v. максималната концентрация (C_{max}) за Casirivimab е ~183 mg/L, а за Imdevimab ~182 mg/L; при 1200 mg s.c. – C_{max} ~52 mg/L и 49 mg/L, съответно. Разпределението им е предимно в извънклетъчната течност, като големият размер (150 kDa) предотвратява бъбречна екскреция и те се катаболизират до аминокиселини (не се метаболизират чрез цитохром P450). Дозирането при COVID-19 варира в различните изпитвания – от 1200 mg (600+600 mg) до 8000 mg (4+4 g) еднократно, като одобрената доза за терапия най-често е 1200 mg комбинирана. При профилактична употреба се прилага 1200 mg подкожно (четири инжекции по 2 mL) (129).

Комбинацията се понася добре, с профил на безопасност, сравним с плацебо в изпитванията. Най-честите нежелани реакции са леки и включват реакции на мястото на инжектиране (при s.c.) и инфузионни реакции (при i.v.), като зачервяване, сърбеж, гадене, световъртеж. Рядко се наблюдават хиперчувствителни реакции; докладван е единичен случай на анафилаксия (<0,1%). Тъй като антителата са човешки IgG1, те имат потенциал и за взаимодействие с имунната система – например могат да активират ефекторни механизми (ADCC и комплемент), но такива ефекти не са отчетени като клинично значими (130).

Механизъм на противовирусна активност

Casirivimab и Imdevimab са неутрализиращи антитела, насочени срещу S-белтъка (spike) на SARS-CoV-2. Всяко от тях се свързва с висок афинитет към различен, не пречупващ се епитоп от рецептор-свързващия домейн (RBD) на спайк-протеина. Чрез това свързване те директно блокират взаимодействието на вирусния RBD с рецептора ACE2 върху човешките клетки, което предотвратява вирусната адхезия и навлизане в клетките (вирусен вход). По същество механизмът им на действие е инхибиране на вирусното свързване и проникване, неутрализирайки инфекциозните вириони в циркулацията (131).

Комбинацията от две антитела, разпознаващи различни зони на RBD, има за цел да осигури широка неутрализираща активност дори при наличие на мутации. Ако мутация в спайк-протеина намали свързването на единия антителен компонент, другият все още може да се прикрепя и блокира вируса. In vitro е демонстрирана висока потентност на

неутрализация: комбинираното действие на Casirivimab/Imdevimab постига 50% инхибиране на инфекцията при много ниска концентрация (~0,005 µg/mL, или 31 pM) в плака-редукционен неутрализационен тест (PRNT₅₀). Това свидетелства за силно афинно свързване и ефективно неутрализиране на вируса при ниски концентрации (132).

Освен директното неутрализиране, като IgG1 антитела с интактни Fc-фрагменти, Casirivimab и Imdevimab могат потенциално да опсонизират вирусни частици или заразени клетки и да медираат имунни ефекти (напр. фагоцитоза чрез Fcγ-рецептори на макрофаги, ADCC чрез NK-клетки). Основният клинично релевантен ефект обаче остава неутрализацията на вируса в циркулация, преди той да навлезе в клетките-мишени. Съвременните данни не показват проконгестивни или патологични имунни ефекти от Fc-функциите при това антитяло.

Спектър на противовирусна активност спрямо варианти на SARS-CoV-2

Casirivimab/Imdevimab първоначално демонстрират широка активност срещу циркулиращите през 2020 г. варианти на SARS-CoV-2, включително референтния „Ухански“ щам и ранните варианти. Лабораторни неутрализационни тестове показват запазена висока активност срещу варианта Алфа (B.1.1.7, първо идентифициран в Обединеното кралство) и варианта Делта (B.1.617.2, Индия) – и двата се неутрализират ефективно от комбинацията от двете антитела. Вариантът Гама (P.1, Бразилия) и Бета (B.1.351, Южна Африка), които носят мутации (като E484K, K417N/T) в RBD, показват известна резистентност, но благодарение на дву-антителния състав неутрализацията все пак е до голяма степен запазена. По-специално, Casirivimab частично губи активност срещу Бета: наблюдаван е ~9-кратен спад в неутрализиращата потентност спрямо B.1.351 в сравнение с по-ранен вариант. Единично *in vitro* изследване отчита ~71-пъти по-висок IC₅₀ за Casirivimab срещу Бета вариант, което говори за значително намален афинитет. Imdevimab обаче запазва висока неутрализираща активност срещу вариантите Бета и Гама. Така, в комбинация двата компонента компенсират дефицитите си – мутациите E484K и K417N, които силно намаляват свързването на Casirivimab, не оказват съществен ефект върху Imdevimab, и коктейлът продължава да неутрализира ефективно Beta и Gamma вариантите *in vitro*. Срещу варианта Делта (който носи мутации L452R и T478K в RBD), както Casirivimab, така и Imdevimab остават напълно активни – и двата антителни компонента инхибират Делта-вируса без значима загуба на титър. (За сравнение, други моноклонални антитела като Bamlanivimab губят почти изцяло активност срещу Делта,

което подчертава относителната издръжливост на Regeneron коктейла спрямо този вариант (131).

Критично предизвикателство пред всички ранни терапевтични антитела се появи с възникването на варианта Omicron (B.1.1.529) в края на 2021 г. Този вариант съдържа изключително множество мутации – над 30 аминокиселинни замени в спайк-протеина, 15 от които в рецептор-свързващия домейн. Мутации като S371L, G446S, E484A, Q493R, Q498R, N501Y и Y505H пряко изменят или пространството на епитопите, разпознавани от терапевтични антитела (133). Очаквано, Omicron показва силно снижена чувствителност към Casirivimab/Imdevimab. Експериментални данни с жив вирус (фокус-редукционен тест) демонстрират, че Imdevimab практически не неутрализира Omicron (няма активност дори при най-високите тествани концентрации $>50 \mu\text{g/mL}$). Casirivimab успява да се свърже с Omicron, но неутрализиращият му капацитет е силно намален – необходимата концентрация за 50% неутрализация (FRNT₅₀) е $\sim 14\ 110 \text{ ng/mL}$, което е ~ 75 пъти по-високо спрямо необходимото за неутрализация на Gamma и ~ 18 пъти по-високо спрямо Beta (134). Това на практика означава липса на ефективност на коктейла срещу Omicron при клинично постижими концентрации. Накратко, Omicron и неговите подварианти (BA.1, BA.2, BA.5 и др.) успяват до голяма степен да избегнат неутрализацията от Casirivimab/Imdevimab (135).

След появата на Omicron, регулаторите бързо адаптираха препоръките. В САЩ през януари 2022 г. FDA ограничи употребата на Casirivimab/Imdevimab само при случаи, за които е сигурно, че са причинени от вариант, чувствителен на терапията – на практика употребата бе спряна, тъй като Omicron доминираше. Подобни стъпки бяха предприети и в други региони. По този начин, макар коктейлът да бе много ефикасен срещу по-ранните варианти на SARS-CoV-2, спектърът му на действие не обхваща Omicron, което ограничава приложението му след 2022 г.

Данни от клинични проучвания

Основните доказателства за ефикасността на Casirivimab/Imdevimab идват от фаза I–III клинични изпитвания при амбулаторни пациенти с COVID-19. Препаратът е изследван в рамките на адаптивното изпитване REGN-COV2 Trial (NCT04425629), обхващащо нехоспитализирани болни с леко до умерено COVID-19, които имат рискови фактори за тежко протичане (напр. възраст ≥ 65 г., затлъстяване, диабет и др.). В основната фаза III част на това проучване 4057 участници са рандомизирани да получат еднократна инфузия на

Casirivimab/Imdevimab в доза 1200 mg (600+600 mg) или 2400 mg, или плацебо. Първичната крайна точка е комбиниран показател от COVID-19-свързана хоспитализация или смърт до 29-ти ден. Резултатите показват значима редукция на риска при лекуваните с антителата: сред сертифицираните (RT-PCR положителни) пациенти първичната крайна точка настъпва при 1% от лекуваните с доза 1200 mg срещу 3% при плацебо ($p=0,0024$), което съответства на относително намаление на риска с $\sim 70\%$. Подобна ефективност се наблюдава и при доза 2400 mg (2% честота) – липсва дозозависим ефект, тъй като и двете дози осигуряват почти максимален ефект. В отделно анализиране комбинираната честота на хоспитализация/смърт е намалена и в двете дози спрямо плацебо, без значима разлика между 1200 и 2400 mg. Смъртността до ден 29 е ниска в тази популация (около 1–2%) и не се отличава значимо между групите поради малкия брой събития (136,137).

Допълнителен анализ подсказва, че най-голяма полза от лечението имат болните, които в началото нямат собствени антитела срещу SARS-CoV-2 (т.е. серонегативни за IgG). В ранната фаза II част на проучването, сред плацебо-групата серонегативните участници показват по-бавно вирусно изчистване и по-често медицинско обслужване в сравнение със серопозитивните, а ефектът на антителната терапия е концентриран при серонегативните (намаление на медицинските прегледи с $\sim 10\%$). Това навежда на мисълта, че екзогенните моноклонални антитела са най-полезни, когато пациентът все още не е изградил ендегенен имуен отговор.

Постекспозиционна профилактика: Casirivimab/Imdevimab е проучен и с превантивна цел в изпитване сред домакинствата (фаза III, протокол 2069). В рандомизирано плацебо-контролирано проучване с >1500 участници, които нямат SARS-CoV-2 инфекция в началото, но са в близък контакт с инфектиран член на домакинството, е оценена подкожна апликация на коктейла (обща доза 1200 mg, 4 инжекции) като постекспозиционна профилактика. Първичната крайна цел е появата на симптоматична COVID-19 инфекция в рамките на 28 дни. Резултатите, показват ясна профилактична ефективност: симптоматичен COVID-19 се развива едва при 1.5% от получилите Casirivimab/Imdevimab, срещу 7.8% в плацебо-групата (81.4% относително намаление на риска; $p<0.001$). За лицата, които са били PCR-отрицателни и серонегативни в началото (първичната популация), това намаление на риска е още по-изразено след първата седмица: през седмици 2–4 след интервенцията само 0.3% от лекуваните развиват симптоми срещу 3.6% от контролните (намаление с 92.6%). Коктейлът също така предотвратява

безсимптомната инфекция – комбинираната честота на всички (симптомни + безсимптомни) инфекции е редуцирана с ~66% спрямо плацебо. Участниците, които въпреки профилактиката се инфектират, прекарват заболяването по-леко: средната продължителност на симптомите е с 2 седмици по-кратка при получилите антитела (1.2 срещу 3.2 седмици), а високите вирусни титри персистират само 0.4 седмици при тях срещу 1.3 седмици при контрола (128). Тези резултати утвърждават Casirivimab/Imdevimab като ефективно средство за постекспозиционна профилактика – намалява риска от заразяване в силно експонирани индивиди и смекчава протичането при breakthrough инфекции. (Тук следва да се отбележи, че проучването е проведено преди появата на варианта Omicron, когато циркулиращите щамове са били чувствителни на коктейла.) (138)

Хоспитализирани пациенти (тежък COVID-19): Първоначално моноклоналните антитела бяха насочени към ранен COVID-19, но бе изследвана и ролята им при хоспитализирани с по-тежко протичане. В рамките на голямото британско платформено изпитване RECOVERY беше оценена добавката на Casirivimab/Imdevimab към стандартното лечение при пациенти, постъпили в болница с COVID-19. В това отворено рандомизирано проучване над 9700 хоспитализирани (предимно с нужда от кислород) са разпределени 1:1 към стандартна терапия плюс една инфузия на Casirivimab/Imdevimab (общо 8 g, т.е. 4 g + 4 g) или стандартно лечение. Критично важно е, че анализите са предварително разделени по серостатус на пациента към SARS-CoV-2 в началото – тъй като се очаква най-голяма полза при липса на собствен имунен отговор. Първичният резултат е 28-дневна смъртност при серонегативните, с последващ анализ в цялата популация.

Получените резултати (публикувани през 2022 г.) показват различен ефект в зависимост от серостатуса: при серонегативните болни (непродуцирали собствени антитела до момента на лечението) добавянето на Casirivimab/Imdevimab води до значимо намаление на 28-дневната смъртност – 24% леталитет (396/1633) в лекуваната група срещу 30% (451/1520) при стандартно лечение (Rate Ratio 0.80, 95% ДИ 0.70–0.91; $p=0.0010$). Това представлява абсолютно намаление на смъртността с ~6%. Обратно, при пациентите, които вече са били серопозитивни (т.е. с налични собствени антитела), моноклоналната терапия не показва полза – смъртността е практически идентична с контролата ($\approx 20\%$ в двете групи). В обобщената (нек стратифицирана) популация няма статистически значима разлика (20% vs 21%, RR 0.94; $p=0.17$). Анализът на хетерогенността потвърждава значимо различие в ефекта между серонегативни и серопозитивни пациенти (132).

Тези важни данни сочат, че Casirivimab/Imdevimab намалява смъртността при тежък COVID-19, но само в подгрупата пациенти без собствен имунен отговор към вируса. За тази популация (напр. имunosупресирани, пациенти с хипогамаглобулинемия или такива, при които антитяло-отговорът още не се е развил) пасивната имунна терапия осигурява жизненоважна помощ. На базата на RECOVERY, Световната здравна организация през септември 2021 включи Regeneron коктейла в препоръките си – условно препоръчва приложение на Casirivimab/Imdevimab при серонегативни хоспитализирани пациенти с тежък или критичен COVID-19. В реалността, обаче, широкото използване на тази индикация беше възпрепятствано от появата на Omicron, срещу когото коктейлът е неефективен (RECOVERY се провежда преди Omicron). Понастоящем моноклоналните антитела не се използват при хоспитализирани COVID-19 пациенти, освен в контекста на проучвания или при наличен чувствителен вариант.

Регистрационен статус

Съединени Американски Щати:

Комбинацията Casirivimab/Imdevimab получава първото си регулаторно одобрение под формата на Спешно разрешение за употреба (EUA) от FDA на 21 ноември 2020 г. за лечение на лек/умерен COVID-19 при пациенти с висок риск от прогресия (възрастни и деца ≥ 12 г, ≥ 40 kg). По-късно, през юли 2021 г., EUA е разширено да покрива и постекспозиционна профилактика при уязвими лица (например имунокомпрометирани или неваксинирани с висок риск при контакт с болен). Към края на 2021 г. REGEN-COV остава широко използван в САЩ както терапевтично, така и профилактично. След появата на варианта Omicron, FDA ревизира разрешението през януари 2022 г. – употребата на Casirivimab/Imdevimab бе ограничена само при инфекция със вариант, за който има данни, че е чувствителен към терапията, тъй като данните показаха липса на ефект срещу Omicron. На практика това означава, че от януари 2022 „коктейлът“ не е разрешен за употреба в нито един американски щат, предвид доминацията на Omicron варианта. Впоследствие, през ноември 2022 г., Regeneron подаде заявление за пълно оттегляне на EUA, предвид липсата на показания при актуалните варианти. (Към 2025 г. FDA не е одобрила пълно лицензиране на Casirivimab/Imdevimab; фокусът се измести към нови антитела, ефективни срещу Omicron.)

Европейски съюз:

Европейската агенция по лекарствата (EMA) започна ускорена оценка на

„коктейла“ в началото на 2021 г. Още през февруари 2021 г. ЕМА издаде положително научно становище за употребата на Casirivimab/Imdevimab при високорискови пациенти (подобно на EUA), което улесни държавите членки да го използват по спешност. Формалното централно одобрение дойде по-късно същата година: на 11 ноември 2021 г. СНМР (Комитетът за лекарства в хуманната медицина) даде положително становище, а на 12 ноември 2021 г. Европейската комисия издаде условно разрешение за употреба на лекарствения продукт Ronapreve (casirivimab/imdevimab). Одобрението в ЕС обхваща две показания: лечение на COVID-19 при възрастни и юноши (≥ 12 год, ≥ 40 kg), които не изискват кислородна терапия, но са с висок риск от тежко протичане, и профилактика на COVID-19 (преди или след експозиция) при лица ≥ 12 години, ≥ 40 kg. Това решение направи Ronapreve първата одобрена моноклонална терапия за COVID-19 в ЕС, като се базира на положителните резултати от изпитванията REGN-COV 2067 (лечение) и REGN-COV 2069 (профилактика). Заслужава да се отбележи, че ЕМА/ЕК одобри препарата въпреки зараждащата се варианта Omicron – към ноември 2021 г. Delta все още беше доминантен, а ефективността на лекарството срещу Omicron не беше още оценена. Впоследствие, ЕМА препоръча да не се използва Ronapreve срещу Omicron доминирани вълни, поради липса на действие (но официалното условно одобрение в ЕС все още стои, т.е. теоретично препаратът е разрешен, макар и неподходящ при текущите щамове).

Обединено кралство:

Великобритания, чрез Агенцията си по лекарствата (MHRA), стана една от първите държави, одобрили коктейла след клиничните данни. На 20 август 2021 г. MHRA издаде условно разрешение за употреба на Ronapreve както за лечение на остър COVID-19, така и за профилактика, обхващайки същите показания като в ЕС. Одобрението се базираше на представените от Regeneron/Roche данни за ефикасност. Впоследствие, през септември 2022 г., NHS Англия даде насоки за прилагане на Ronapreve за хоспитализирани серонегативни пациенти (след RECOVERY), но тази стратегия бързо е осуетена от навлизането на щама Omicron. През 2022 г. Великобритания прекрати разпространението на Ronapreve заради резистентността на варианта Omicron, въпреки официалното разрешение.

Други държави:

Япония е първата страна в света, която даде пълно одобрение на Casirivimab/Imdevimab – на 19 юли 2021 г. японския регулатор одобри коктейла за лечение

на лек до умерен COVID-19. Канада издаде временно разрешение (Interim Order) през юни 2021 г. В Швейцария и редица други страни продуктът беше достъпен по спешни програми или преки доставки. Австралия предостави временно (provisional) одобрение през октомври 2021 г. Общото сътрудничество между Regeneron и Roche доведе до наличност на Ronapreve в над 50 държави по света чрез двустранни споразумения до края на 2021 г. СЗО (WHO) включи лекарствения продукт в ръководството си през септември 2021 с условна препоръка, за определени тежки пациенти (130).

След края на 2021 г., регулаторният статус на Casirivimab/Imdevimab претърпя обрат поради вирусната еволюция. В повечето региони разрешенията остават валидни на хартия, но употребата е спряна т.к. доминират варианти, срещу които препаратът не действа (Omicron и наследниците му). Към 2022 г. Casirivimab/Imdevimab не се прилага рутинно никъде по света, освен евентуално при поява на нов вариант, чувствителен към него, или в рамките на контролирани проучвания за нови индикации.

Regdanvimab (Regkirona)

Химична структура и фармакологични характеристики

Regdanvimab е биотехнологично лекарство – рекомбинантно човешко IgG1 моноклонално антитело (mAbs), което се свързва с рецептор-свързващия домейн (RBD) на spike(s) протеина на SARS-CoV-2. Блокирането на протеиновото взаимодействие с ангиотензин-конвертиращия ензим 2 (ACE2) води до инхибиране на инфекцирането на клетките гостоприемници чрез блокиране на клетъчното навлизане на SARS-CoV-2 инфекция.

Механизъм на противовирусна активност

In vitro неутрализиращата активност на Regdanvimab срещу SARS-CoV-2 (BetaCoV/Korea/KCDC03/2020) е оценена чрез тест за неутрализация на редуцирането на плака (PRNT), използвайки VeroE6 клетки. Regdanvimab неутрализира този щам SARS-CoV-2 със стойност на IC50 от 9,70 ng/mL и стойност на IC90 от 25,09 ng/mL.

Тестът за неутрализиране на плаката (PRNT), използващ автентичен вирус на SARS-CoV-2, показва, че Regdanvimab е запазил активност срещу Alpha (произход от Обединеното кралство/V.1.1.7 линия), Zeta (бразилски произход/P.2), Yota (Произход от Ню Йорк/V.1.526) и Eta (Нигерийски произход/V.1.525) варианти. Намалена неутрализираща активност срещу Gamma (бразилски произход/P.1), бета (южноафрикански произход/V.1.351).

Наблюдавани са варианти Epsilon (Калифорнийски произход/B.1.427 и B.1.429), Карра (Индийски произход/B.1.617.1) и Delta (Индийски произход/B.1.617.2). Данните от микронеутрализирането при използване на автентичен вирус на SARSCoV-2 показват, че Regdanvimab запазва активност срещу Alfa варианта и има намалена активност срещу Beta и Gamma вариантите (139).

Данни от клинични проучвания

Ефикасността на Regdanvimab е оценена в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване CT-P59 3.2. Фаза 3 на CT-P59 3.2 изучава Regdanvimab за лечение на неваксинирани възрастни пациенти с лек до умерен COVID-19 и е проведено в множество страни, включително Европейския съюз (79,5%), САЩ (7,6%) и Азия (0,9%). Това проучване включва възрастни пациенти, които не са били хоспитализирани, имали са поне един или повече симптоми на COVID-19 за ≤ 7 дни, насищане с кислород $>94\%$ и не са изисквали допълнителна кислородна терапия. Общо 1 315 пациенти са рандомизирани, за да получат еднократна инфузия на Regdanvimab в дози от 40 mg/kg (N=656) или плацебо (N=659) за 60 минути (140).

Първичната крайна точка за ефикасност е делът на пациентите с клинични симптоми, изискващи хоспитализация, кислородна терапия или преживяващи смъртност поради инфекция със SARS-CoV-2 до 28-ия ден, анализирани при всички пациенти, разпределени на случаен принцип към изследваното лекарство, които са изложени на повишен риск от прогресиране до тежък COVID-19 и/или хоспитализация (дефинирани като притежаващи поне един от следните рискови фактори за тежък COVID-19: възраст >50 години; ИТМ >30 kg/m²; сърдечно-съдови заболявания, включително хипертония; хронични белодробни заболявания, включително астма; захарен диабет тип 1 или тип 2; хронично бъбречно заболяване, включително диализа; хронично чернодробно заболяване; имunosупресия) (141).

Сред всички рандомизирани пациенти, 66,9% са с повишен риск от прогресиране до тежък COVID-19 и/или хоспитализация. Най-честите рискови фактори са напреднала възраст (възраст >50 години) (66,1%), сърдечно-съдови заболявания, включително хипертония (50,3%) и затлъстяване (ИТМ >30 kg/m²) (47,2%).

Средното време до клинично възстановяване (най-малко 48 часа) при всички рандомизирани пациенти, които са изложени на повишен риск от прогресиране до тежък COVID-19 и/или хоспитализация е значително по-кратко за пациентите, лекувани с

Regdanvimab в сравнение с плацебо-лекувани пациенти. Групата пациенти на лечение с Regdanvimab демонстрира съкратено време до клинично възстановяване от най-малко 4,73 дни в сравнение с групата на плацебо, като се приема, че средното време до клинично възстановяване при пациентите, лекувани с плацебо, е минимум 14 дни. Разликата във времето до клинично възстановяване между групите на лечение е статистически значима ($p < 0,0001$ [стратифициран логаритмичен тест]; съотношение на клинично възстановяване [95% CI] = 1,58 [1,31, 1,90]) (141).

В обобщение основното проучване на Regdanvimab при пациенти с COVID-19 показва, че лечението с него води до по-малко пациенти, които се нуждаят от хоспитализация, кислородна терапия или до смърт в сравнение с плацебо.

Регистрационен статус

На 12 ноември 2021 г. Европейската комисия, след препоръка от Европейската агенция по лекарствата, издаде разрешение за употреба на лекарствения продукт Regkirona (INN Regdanvimab), на Celltrion Healthcare Hungary Kft. (ключово дъщерно дружество на южнокорейския биофармацевтичен гигант Celltrion, Inc), който е предназначен, съгласно публикуваната кратка характеристика, за лечение на възрастни с коронавирусна болест 2019 (COVID-19), при които не е необходим допълнителен кислород, и които са с повишен риск от прогресиране на COVID-19 до тежка форма. Лекарственият продукт се прилага като еднократна интравенозна инфузия в рамките на 7 дни от началото на симптомите на COVID-19, като дозата зависи от телесното тегло на пациента.

При достигането до заключението си за препоръка за разрешение за употреба Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба към Европейската агенция по лекарствата е оценил наличните данни от основното клинично изпитване, което показва, че Regkirona води до по-малко пациенти, които се нуждаят от хоспитализация или кислородна терапия или умират, в сравнение с плацебо (сляпо лечение). Сред пациентите с повишен риск заболяването им да прогресира до тежко, 3,1% от тях, лекувани с Regkirona (14 от 446), са били хоспитализирани, изисквали са допълнителен кислород или са починали в рамките на 28 дни от лечението в сравнение с 11,1% от пациентите на плацебо (48 от 434).

Лечението с Regkirona е ефективно за намаляване на необходимостта от хоспитализация или смърт при пациенти с COVID-19 с повишен риск от влошаване на заболяването, което доведе до понижаване на натиска върху болниците. Профилът на безопасност на Regkirona се счита за благоприятен с малък брой реакции, свързани с

инфузията. Затова Европейската агенция по лекарствата е решила, че ползите от Regkirona са по-големи от рисковете и може да бъде разрешен за употреба в ЕС (142).

Преди това, в хода на оценката на заявлението за разрешение за употреба, CHMP е издал научно становище, на основание чл. 5, параграф 3 от Регламент (ЕО) №726/2004 в подкрепа на вземането на национални решения от държавите-членки за спешна употреба и ранен достъп до терапия, във връзка с което някои държави-членки вече имаха придобит опит с приложението на продукта преди неговото разрешаване за употреба. Освен това Regdanvimab е бил обект на процедура по възлагане на съвместна поръчка за доставка, провеждана от Европейската комисия, прекратена поради ограничен интерес от държавите-членки, на които е оставена възможността да се договарят двустранно за осигуряване на продукта.

Други моноклонални антитела, за COVID-19, които не са използвани в България

В течение на времето в хода на пандемията са разработени и други моноклонални антитела, насочени към SARS-CoV-2, които имат сходно предназначение – профилактика и ранно лечение на COVID-19 – но се различават по структура, таргетен епитоп, ефективност срещу варианти и регулаторна съдба.

Bamlanivimab u Etesevimab (Eli Lilly)

Bamlanivimab (LY-CoV555) и Etesevimab (LY-CoV016) са моноклонални антитела, открити от Eli Lilly в сътрудничество с AbCellera и китайския институт Junshi (143). Подобно на Casirivimab/Imdevimab, те са човешки IgG1 антитела, насочени към RBD на спайк-протеина – Bamlanivimab и Etesevimab се свързват с различни епитопи на RBD и в комбинация блокират прикрепването на вируса към ACE2. Bamlanivimab е изолиран от рековалесцентен пациент и се свързва силно с рецептор-свързващия мотив на RBD, а Etesevimab (известен и като JS016) е разработен независимо в Китай и се свързва с отстояща зона на RBD, като допълва действието на LY-CoV555. Eli Lilly комбинира двете антитела, за да подобри покритието срещу варианти (самостоятелно Bamlanivimab е уязвим към някои мутации).

Клинична ефективност: Комбинацията Bamlanivimab/Etesevimab показва убедителни резултати при амбулаторни пациенти. В изпитването BLAZE-1 (фаза III) с високорискови пациенти с ранен COVID-19, терапията (еднократно i.v. Bamlanivimab 700 mg + Etesevimab 1400 mg) намали риска от хоспитализация или смърт с 87% спрямо плацебо. Сред 769

лекувани пациенти, само 4 (0.8%) достигат до болница/смърт в рамките на 29 дни, срещу 15 (5.8%) в контролната група. По-ранен кохорт с по-висока доза (2800 mg+2800 mg) също показва ~70% намаление на този риск (2.1% срещу 7.0% събития). Тези сходни резултати дават увереност, че комбинацията осигурява ~70–85% редукция на прогресирането към тежко заболяване – ефективност, сравнима с Regeneron коктейла. Vamlanivimab и Etesevimab също ускоряват вирусното изчистване и симптоматичното подобрене (ключови вторични показатели в BLAZE-1). Въз основа на тези данни, FDA издава EUA за Vamlanivimab/Etesevimab през февруари 2021 г. за амбулаторно лечение (144).

Vamlanivimab монотерапия притежава сериозни ограничения, т.к. лабораторни данни показаха почти пълна загуба на неутрализация срещу Beta (B.1.351) и Gamma (P.1), които носят мутация E484K, както и значително редуцирана активност срещу Delta (L452R) (144). Поради това още през април 2021 г. FDA оттегли EUA за Vamlanivimab като монотерапия. Комбинацията с Etesevimab беше по-устойчива: Etesevimab неутрализира Gamma/Beta (макар и слабо Beta) и така частично компенсира слабостите на Vamlanivimab. Въпреки това дори комбинацията не действа срещу Beta/Gamma: при *in vitro* тестове Etesevimab също не неутрализира Beta или Gamma (>50 µg/mL необходим титър), т.е. и двата компонента са засегнати от E484K/K417N мутациите. Срещу Delta вариант (B.1.617.2) данните са по-благоприятни – Etesevimab, както и Vamlanivimab до известна степен, запазват активност (макар Vamlanivimab да е по-слаб, FRNT_50 ~0.64 µg/mL срещу Delta vs 0.005 µg/mL срещу оригиналния щам). Клинично, докато Delta доминираше (лято–есен 2021), Vamlanivimab/Etesevimab остана ефективна опция. Разпространението на Omicron обаче направи комбинацията неефективна – както LY-CoV555, така и LY-CoV016 изцяло губят неутрализираща способност към Omicron (неутрализация не се постига при концентрации до 50 µg/mL). Поради това на 24 януари 2022 г. FDA също оттегли EUA за Vamlanivimab/Etesevimab в САЩ. Сходни мерки предприеха и други страни. В обобщение, Lilly коктейлът е много ефективен срещу пред-Omicron варианти (Alpha, Delta), но не покрива Beta, Gamma и Omicron (145).

Безопасност и приложение: Vamlanivimab/Etesevimab имат профил на безопасност, подобен на другите mAb терапии – редки инфузионни реакции, ниска честота на хиперчувствителност. Дозират се като еднократна *i.v.* инфузия (общ обем ~270 mL, приложена за 21–70 минути). В началото комбинацията се предоставяше като две отделни инфузии (едновременни), по-късно във фиксирана комбинация. Към днешна дата тази

терапия не се използва, поради липса на ефективност към актуалните варианти.

Sotrovimab (VIR-7831, GlaxoSmithKline/Vir Biotechnology)

Sotrovimab е моноклонално антитяло, открито от Vir Biotechnology, получено от В-клетка на пациент, преболедувал SARS-CoV-1 (тежък SARS от 2003 г.). То е насочено към изключително консервативен епитоп на спайк RBD, споделен между SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 – извън основния рецептор-свързващ мотив. Целевият епитоп е такъв, че не се изменя при повечето мутации на SARS-CoV-2, което прави Sotrovimab замислен като „пан-Sarbecovirus“ антитяло. Sotrovimab неутрализира вируса, като се прикрепя към RBD (леко странично спрямо ACE2-свързващия участък) и предпазва клетките от инфекция.

Специфична особеност е, че Sotrovimab е инженерно модифициран в Fc-фрагмента: съдържа две аминокиселинни замени (M428L и N434S, т.нар. LS-мутация). Тези промени увеличават афинитета към неонаталния Fc-рецептор (FcRn), удължавайки серумния полуживот на антитялото ~3–4 пъти и потенциално подобряват проникването му в респираторните тъкани. В резултат Sotrovimab има среден полуживот ~49 дни (спрямо ~21 дни за обикновен IgG1). Тази дълготрайност е ценна и за потенциална профилактична употреба. Също така, модификацията LS запазва (дори леко усилва) ефекторните функции като ADCC, което може да допринесе за изчистване на заразени клетки(146).

Клинична ефикасност: Sotrovimab е изпитан в клиничното проучване COMET-ICE (фаза III) при високорискови амбулаторни пациенти с ранен COVID-19. Доза от 500 mg i.v. еднократно е сравнена с плацебо при >580 пациенти. Резултатите показват, че Sotrovimab намалява риска от хоспитализация или смърт с 85%: до ден 29 първичната крайна точка (≥ 24 ч хоспитализация или летален изход) настъпва при 1% (3/291) от лекуваните срещу 7% (21/292) от плацебо-групата. Разликата е статистически значима ($p=0.002$) и се счита за висок клиничен ефект. Всички приеми в интензивно отделение и смъртни случаи са били в плацебо-групата. Впоследствие тези резултати са публикувани в NEJM през октомври 2021 и утвърждават Sotrovimab като мощно средство, аналогично по ефективност на коктейлите на Regeneron и Lilly. Реални данни от Англия (Omicron период, BA.1) също потвърждават, че приложен навреме, Sotrovimab намалява с ~79% риска от прогресия (HR 0.21) (147).

Вариантна активност: Благодарение на дизайна си, Sotrovimab запазва широк спектър на действие срещу множество варианти. In vitro тестове показват, че той ефективно неутрализира Alpha, Beta, Gamma, Delta, както и ранните Omicron подварианти. Срещу

Omicron BA.1 (B.1.1.529 оригинален) Sotrovimab остава активен, макар и с по-ниска потентност – неутрализиращият му титър спада ~3–5 пъти в сравнение с предишни варианти. Това бе едно от малкото антитела, работещи срещу BA.1, поради което вълната през зимата 2021/22 се лекуваше именно със Sotrovimab. Въпреки това, появата на подварианта BA.2 (пролет 2022) разкри резистентност към Sotrovimab – мутации като L452 и F486V в BA.2 значително намалиха свързването му. Лабораторни данни показаха >16-кратен спад в неутрализацията на BA.2, а клинично ефикасността стана несигурна. През април 2022 FDA оттегли EUA за Sotrovimab в райони с BA.2 доминация. По-късни Omicron варианти (BA.4/BA.5, BQ.1.1, XBB) също се оказаха устойчиви (особено BQ.1.1 и XBB), срещу които Sotrovimab практически няма неутрализираща активност. Така, Sotrovimab бе ключов при Omicron BA.1, но не действа срещу BA.2+ подвариантите, което доведе до спиране на употребата му (146).

Регулаторен статус: FDA издава EUA за Sotrovimab през май 2021 г. (500 mg i.v. за лек/умерен COVID-19 при рискови пациенти). ЕМА също препоръча употребата му (временно, а по-късно и условно одобрение през декември 2021). С навлизането на варианта BA.2, регулаторите глобално прекратиха разрешенията – към края на 2022 г. Sotrovimab не е одобрен за лечение на актуални варианти на вируса. Въпреки това, благодарение на дългия му полуживот, се проучва интрамускулно приложение за предпазване на имунокомпрометирани (подобно на Evusheld) срещу бъдещи сходни вируси.

Sotrovimab се отличава като единствено моноклонално антитяло с умишлено удължен полуживот сред изброените. Това го прави ценен в профилактичен аспект. Освен това, таргетирането на консервативен епитоп го прави шаблон за „универсални“ коронавирусни антитела.

Bebtelovimab (LY-CoV1404, Eli Lilly)

Bebtelovimab е моноклонално антитяло от втора генерация (IgG1, напълно човешко) на Eli Lilly, селектирано специално заради своята активност срещу вече появилите се Omicron варианти. То се свързва с уникален епитоп на RBD, различен от тези на предходните антитела – разположен във външна област, припокриваща частично региона на мутация F486 и други конформационни детайли. Дизайнът му е такъв, че неутрализира всички циркулирали до средата на 2022 г. варианти, включително BA.2 и BA.4/BA.5. Bebtelovimab показва пикомоларна активност срещу BA.2, BA.4 и BA.5, като запазва

неутрализацията и срещу ВА.1 (Omicron) и предшествениците (Alpha, Beta, Delta) (148).

Ефикасност: Клиничните данни за Bebtelovimab към момента на издаване на EUA (февруари 2022) бяха ограничени, но обещаващи. В изпитване фаза II (BLAZE-4) при високорискови пациенти с лек COVID-19, Bebtelovimab (175 mg i.v.) показва бързо вирусологично подобрение. Сред сравнително малка група, получила монотерапия, никой не прогресира до тежко заболяване (0/125 хоспитализации/смърт) срещу 6/177 (3.4%) в историческа плацебо-кохорта – разлика, която е несигнификантна поради дизайна, но в съответствие с очакваната ~80% ефикасност. Поради спешната нужда (изчерпване на други антитела при ВА.2 вълната), FDA издаде EUA на базата на *in vitro* неутрализация и ограничени клинични данни. Bebtelovimab се прилагаше като болусна интравенозна инжекция (далеч по-кратко от инфузиите на другите антитела), 175 mg еднократно (149).

Предимството на Bebtelovimab пролича, когато през пролетта и лятото на 2022 г. той остана единственото активно антитяло срещу Omicron ВА.2, ВА.4 и ВА.5. Докато Regeneron, Lilly (Bam/Ete) и GSK (Sotrovimab) антителата бяха неефективни, Bebtelovimab неутрализираше тези варианти с висока мощност. Това позволи употребата му за лечение на уязвими пациенти през средата на 2022 г. За съжаление, вирусът продължи да еволюира – до есента на 2022 се появиха подварианти BQ.1, BQ.1.1 и XBB, при които ключови мутации (например R346T, K444T, V445P, N460K) доведоха до пълна резистентност към Bebtelovimab. Експерименти показаха, че BQ.1.1 и XBB.1.5 практически не се неутрализират от Bebtelovimab дори във високи дози. В резултат, на 30 ноември 2022 г. FDA отмени EUA за Bebtelovimab, след по-малко от година употреба, тъй като тези резистентни подварианти станаха доминантни.

Bebtelovimab е пример за бърза реакция на биотехнологиите към вирусната еволюция – проектиран да покрие „дупката“, оставена от Omicron за предходноизползваните терапии. В краткосрочен план спаси множество пациенти в ВА.2/ВА.5 вълните. Но появата на BQ/XBB направи и него неприложим. Той няма пълно лицензиране (разработката му като продукт е спряла след отнемането на EUA). Все пак, Bebtelovimab концептуално демонстрира, че нови антителни платформи могат да догонват мутациите.

Осигуряване на лекарствените продукти за лечение на COVID-19

Недостигът на лекарствени продукти, медицински изделия и болнични консумативи се утвърди като едно от най-сериозните предизвикателства пред здравните системи в последното десетилетие (150). Тази ситуация изключително много се засили в условията на пандемията от COVID-19 (151). Рязкото нарастване на търсенето, съчетано с нарушения в глобалните вериги на доставки, доведе до дефицити както на основни лекарствени продукти, така и на ключови медицински изделия и консумативи. Този процес разкри слабостите, натрупвани с години, като се откриха: зависимост от ограничен брой производители, географска концентрация на производствени мощности и липса на адекватни стратегически резерви (152).

Пандемията предизвика едновременното възникване на т.нар. „шок в търсенето“ и „шок в предлагането“. От една страна, повишената заболяемост увеличи потреблението на специфични лекарствени продукти, като антивирусни средства, кортикостероиди, антикоагуланти и имуномодулатори. От друга страна, ограниченията в международния транспорт, затварянето на производствени мощности и въведените експортни ограничения доведоха до нарушаване на снабдителните канали (117). В резултат на това много лечебни заведения се изправиха пред затруднения при осигуряването на навременен достъп до необходимата терапия. Особено изразен беше недостигът на лекарствени продукти, използвани в интензивното лечение, включително седативи, аналгетици, антикоагуланти и антибиотици (153). Тези дефицити не само затрудниха клиничната работа, но и доведоха до необходимост от адаптиране на терапевтичните протоколи, включително използване на алтернативни лекарствени продукти или промяна в дозовите режими. Подобни практики повишават риска от лекарствени грешки и могат да компрометират качеството на медицинската помощ (153).

Недостигът на лекарствени продукти по време на пандемията има и ясно изразено отражение върху безопасността на пациентите и ефективността на здравната система. Проучванията показват, че при наличие на дефицити се увеличава честотата на терапевтични компромиси, забавяне на лечението и използване на по-малко ефективни или по-токсични алтернативи (154). Това подчертава критичната роля на устойчивите вериги на доставки за гарантиране на непрекъсваемост на медицинската дейност.

Паралелно с лекарствените продукти, сериозен проблем представляваше и недостигът на медицински консумативи, като лични предпазни средства (PPE) (155),

медицински газове, диагностични тестове и специализирано оборудване за интензивно лечение. Причините за тези дефицити са сходни – липса на диверсификация на доставките, недостатъчен капацитет за бързо увеличаване на производството и отсъствие на координирани механизми за разпределение (156).

Важен аспект на проблема с недостига е и поведението на участниците във веригата на доставки. В началните етапи на пандемията се наблюдаваше натрупване на запаси („stockpiling“), както от страна на лечебните заведения, така и от страна на държавите, което допълнително изостри дефицитите на глобално ниво (157). Този феномен демонстрира необходимостта от координирани политики и механизми за справедливо разпределение на ресурсите.

На системно ниво пандемията подчерта значението на прозрачността и обмяна на информация в реално време. Липсата на актуални данни за наличностите и потреблението затрудни навременното идентифициране на дефицити и предприемането на коригиращи мерки. В този контекст дигиталните решения и интегрираните информационни системи се очертаха като ключов инструмент за подобряване на управлението на веригата на доставки и предотвратяване на бъдещи кризи (158).

Наблюдавания недостиг на лекарствени продукти и болнични консумативи по време на пандемията от COVID-19 представлява мултифакторен проблем, произтичащ както от глобални, така и от национални слабости във веригата на доставки. Този опит ясно показва необходимостта от изграждане на по-устойчиви, гъвкави и координирани системи за снабдяване, които да могат да гарантират непрекъсваем достъп до жизненоважни терапии в условията на бъдещи здравни кризи.

Осигуряването на лекарствени продукти за лечение на COVID-19 се утвърди като ключов елемент от функционирането на здравните системи в условията на глобална криза, при която търсенето на специфична терапия нарастваше рязко и непредвидимо. Пандемията постави под сериозно напрежение съществуващите фармацевтични вериги на доставки, като разкри редица структурни слабости – ограничена прозрачност, зависимост от ограничен брой производители, както и наличие на критични „единични точки на отказ“ (Single Point of Failure), които могат да доведат до прекъсване на снабдяването при извънредни обстоятелства (152).

В този контекст осигуряването на лекарствени продукти следва да се разглежда не само като процес на физическа доставка, а като комплексна система, включваща планиране,

договаряне, финансиране, разпределение и контрол. Ефективността на тази система зависи в значителна степен от способността за управление на несигурността, динамичното преразпределение на ресурси и поддържането на адекватни нива на запаси, особено в условията на внезапни пикове в заболяемостта (117).

Съществено значение за достъпа до лекарствени продукти имат и регулаторните и ценови механизми в рамките на веригата на доставки. Политиките, свързани с надценките, реимбурсирането и контрола на цените, могат да окажат пряко влияние върху наличността и достъпността на терапиите, като неправилно структурираните механизми биха могли да доведат до изкривявания и дефицити (159). В допълнение, редица изследвания подчертават, че слабостите в управлението на веригата – включително фрагментация, липса на координация и ограничен капацитет за прогнозиране – са сред основните причини за неефективност в осигуряването на лекарствени продукти, особено в условията на криза (160).

Пандемията от COVID-19 ясно демонстрира необходимостта от преминаване към по-устойчиви и адаптивни модели на снабдяване, които да съчетават ефективност и сигурност на доставките. В тази връзка се очерта нарастващата роля на дигитализацията и иновациите във веригата на доставки, включително внедряването на информационни системи за проследяване на лекарствени продукти в реално време, анализ на потреблението и ранно предупреждение за дефицити (161). Тези технологични решения създават предпоставки за повишаване на прозрачността, ограничаване на нерегламентирани практики и по-ефективно управление на ресурсите.

Наред с това, глобалният характер на кризата подчерта необходимостта от стратегически подход към осигуряването на критични лекарствени продукти, включително чрез изграждане на резерви, диверсификация на доставките и засилване на международното сътрудничество. В този контекст се поставя и въпросът за необходимостта от трансформационни политики (т. нар. „moonshot“ подход), насочени към укрепване на глобалните вериги на доставки и гарантиране на устойчив достъп до жизненоважни терапии (162).

Настоящият раздел разглежда именно тези аспекти на осигуряването на лекарствени продукти като фундаментална предпоставка за ефективното управление на терапевтичния процес при COVID-19. В последващите части анализът се фокусира върху конкретните европейски и национални механизми за доставка, чрез които тези принципи се реализират

на практика.

Процедури на Европейския съюз за осигуряване на медицински мерки за противодействие по време на пандемията от COVID-19

В отговор на безпрецедентната здравна криза, предизвикана от пандемията от COVID-19, Европейската комисия (ЕК), действайки от името на държавите-членки, приложи няколко ускорени и иновативни механизми за осигуряване на равнопоставен достъп до критични медицински мерки за противодействие, включително ваксини, антивирусни препарати (напр. Ремдесивир) и моноклонални антитела. Тези процедури бяха разработени с цел минимизиране на времето за доставка и управление на високия финансов и регулаторен риск, свързан с разработването на нови терапии.

Механизъм на Предварителни споразумения за покупка (Advance Purchase Agreements - APAs)

Основният инструмент, използван за осигуряване на ранни дози от ваксини срещу COVID-19, беше Механизмът на Предварителни споразумения за покупка (Advance Purchase Agreement - APA). Този механизъм, разработен в рамките на Стратегията на ЕС за ваксините, имаше за цел гарантиране на бъдещо придобиване на конкретен брой дози, преди продуктът да е получил окончателно разрешение за употреба от Европейската агенция по лекарствата. APA позволяват на ЕК да предостави авансово финансиране на фармацевтични компании (т.нар. "seed money") от Инструмента за спешна подкрепа на ЕС. Това финансиране беше насочено към покриване на част от разходите за клинични изпитвания, разширяване на производствения капацитет и подготовка за мащабно производство. В замяна, ЕС си осигури правото да закупи определени количества след успешно разрешаване на продукта. По този начин, рискът от неуспех в разработката беше поет колективно от ЕС, ускорявайки процеса. ЕК като централен орган за договаряне, използваше консолидираната покупателна способност на 27-те държави членки, за да договори по-добри цени и условия за доставка и отговорност. Сключването на APA даде възможност за диверсификация на портфолиото от доставчици на ваксини, което беше критично за осигуряване на успех, тъй като не всички кандидат-ваксини бяха успешни.

Рамков механизъм за съвместно възлагане на обществени поръчки (Joint Procurement)

Споразумението за съвместни обществени поръчки (Joint Procurement Agreement - JPA) е друг механизъм, създаден от Европейската комисия през 2014 г. с цел увеличаване на достъпа на държавите членки до безопасни, ефективни и достъпни лекарства (163). JPA беше създадена в отговор на епидемията от Ебола в Западна Африка през 2014-2015 г., която подчерта необходимостта от по-ефективен и координиран подход към снабдяването с лекарствени продукти в случай на извънредни ситуации за общественото здраве. Целта на споразумението е да даде възможност на държавите-членки на ЕС да се кооперират, за да преговарят с производителите и да доставят ваксини, лекарствени продукти и медицински изделия на по-ниска цена – именно поради по-силната си позиция като единен пазар (164). Наред с това, Споразумението има огромна роля върху достъпността на нови и иновативни лекарствени продукти до всички държави участващи в него. JPA се ръководи от Регламента на ЕС относно споразумението за съвместни обществени поръчки, който беше приет през 2014 г. и е използван няколко пъти от създаването си за придобиване на множество лекарствени продукти и медицински изделия (165). Съгласно JPA държавите-членки могат да инициират съвместен процес на възлагане на обществени поръчки за медицински продукти, като подадат искане до Европейската комисия, която действа като посредник и координатор на процеса. След това Комисията кани други държави-членки да се присъединят към процеса на възлагане на обществени поръчки и след като критична маса от държави-членки изразят своя интерес, Комисията отправя покана за търг, за да идентифицира потенциални доставчици (166).



Фигура 8. Механизъм на Споразумението за съвместни обществени поръчки

Чрез JPA държавите-членки могат да обединят покупателната си способност, за да договорят по-добри цени на лекарствени продукти и да гарантират, че те са справедливо разпределени в целия ЕС. Това може да помогне за справяне с неравенството в достъпа до лекарствени продукти, особено за редки заболявания или състояния, които изискват специализирано лечение. От създаването си, чрез JPA участващите държави в споразумението успешно са доставили редица лекарствени продукти. Един от най-забележителните примери в това отношение е снабдяването с ваксини и лекарствени продукти срещу COVID-19. Особеност, е че JPA е доброволно споразумение, което означава, че държавите-членки могат да избират дали да участват или не във всяка поръчка. Достъпът до основни лекарства се превърна в голямо предизвикателство в световен мащаб. Дори и държавите с традиционно силни системи за здравеопазване, основани на социална солидарност, всеповече се затрудняват да осигурят адекватен достъп до лекарствени продукти (167). В отговор на променящата се действителност, правителствата оптимизираха политиките си относно ценообразуването. Новите инициативи включват усилия за подобряване на прозрачността му и укрепване на сътрудничеството, например чрез обединени обществени поръчки и съвместни преговори за цена. Споразумението за съвместни обществени поръчки е иновативен инструмент за многодържави с целдоставка на медицински мерки за противодействия срещу трансгранични заплахи за здравето (168). Към момента JPA позволява 36 участващи държави (държави-членки на ЕС, Норвегия,

Лихтенщайн, Остров, Албания, Сърбия, Босна, Чернагора, Северна Македония и Косово) да получават засилен

Споразумението за съвместни обществени поръчки има потенциала да увеличи сътрудничеството и ефективността на здравната система на ниво ЕС, при условие че са налице стимули за устойчиво сътрудничество. То се различава от традиционните методи за обществени поръчки по няколко основни характеристики, посочени по-долу (169):

- **Централизация:** JPA централизира процеса на възлагане на обществени поръчки, включително подготовката на тръжната процедура, процеса на избор на доставчик и преговорите бъдещия рамков договора. Това позволява по-рационализиран и ефективен процес на обществени поръчки.
- **Възлагане на обществени поръчки в различни държави:** JPA е иновативен инструмент за възлагане на обществени поръчки в различни държави за медицински противодействия срещу трансгранични заплахи за здравето. Това позволява на участващите държави-членки на ЕС да имат достъп до безопасни, ефективни и достъпни лекарства, ваксини и медицински изделия.
- **Равен достъп:** JPA има за цел да осигури справедлив и рентабилен достъп до медицински консумативи за участващите държави-членки на ЕС по време на сериозни здравни кризи. Това гарантира, че всички участващи страни имат достъп до необходимите медицински консумативи, независимо от техния размер или икономическо състояние.
- **Подобрена сигурност на доставките:** JPA има за цел да подобри сигурността на доставките за всички държави-членки на ЕС. Това гарантира, че участващите страни имат достъп до необходимите медицински доставки по време на криза.
- **Професионални мрежи:** JPA има за цел да създаде професионални мрежи между участващите страни. Това дава възможност за споделяне на най-добри практики и опит, което може да доведе до подобрени здравни резултати.

Един от най-големите успехи на Joint Procurement Agreement механизма, е несъмнено неговото приложение при доставката на лекарствения продукт Veklury (INN Remdesivir) за специфично лечение на коронавирусна инфекция още през края на 2020 г.

На 23 ноември 2022г. Органът за здравна готовност и реагиране при извънредни ситуации (HERA) на Европейската комисия подписа съвместен рамков договор за обществена поръчка с Pfizer за доставка на Paxlovid (INN-Nirmatrelvir/Ritonavir), перорално

лечение за пациенти с COVID-19, изложени на риск от развитие на тежко заболяване. Договорът позволи на тринадесет държави-членки на ЕС и ЕИП и страни кандидатки за членство в ЕС да закупят до 3427517 петдневни курса на лечение с Paxlovid (INN-Nirmatrelvir/Ritonavir) (170). На 28 юли 2022 г. Органът за здравна готовност и реагиране при извънредни ситуации на Европейската комисия подписа рамков договор с GSK за съвместна доставка на Adjuvax, ваксина срещу пандемичен грип (171). Дванадесет държави-членки и други съвместни страни участват в споразумението, съгласно което те могат да закупят до 85 млн. дози ваксини, ако е необходимо, в случай на грипна пандемия. Сделката гарантира бъдеща доставка на 85 милиона дози от пандемичната грипна ваксина Adjuvax на GSK до 12 европейски държави.

С цел превенция и недопускане на установяване на ендемични огнища на МРОХ в Европейския съюз, на 17 ноември 2022г. беше обявено подписването на Рамков договор, между BavarianNordic и HERA като представител на Европейската комисия, за доставка на ваксината Jynneos/Imvanex. В Рамковия договор участват 14 държави членки, като участието им в договора позволи да се доставят до 2 милиона дози от ваксината на територията на своята държава през периода 2023 и 2024 г. (172).

Joint Procurement Agreement механизма се оказва успешен инструмент за осигуряване на наличността на основни лекарства в държавите-членки. Чрез координиране на доставките и разпространението JPA помогна да се гарантира, че лекарствата са налични там, където са най-необходими. Това е особено важно за редки заболявания и други състояния, които изискват специализирано лечение, което може да не е налично във всички държави-членки.

Освен това, JPA изигра важна роля за гарантиране на безопасността и качеството на лекарствени продукти в ЕС. Чрез преговори директно с производителите споразумението помогна да помогне да се гарантира, че продуктите отговарят на стандартите на ЕС за безопасност и ефикасност. Това е особено важно в случаите, когато продуктите се внасят извън ЕС, тъй като JPA помага да се гарантира, че те отговарят на необходимите регулаторни изисквания.

Въпреки че Споразумението за съвместни обществени поръчки е успешно за увеличаване на достъпа до лекарствени продукти в ЕС, има и някои предизвикателства и ограничения, свързани с него. Едно от основните е в координирането на доставките и разпространението в различните държави-членки. Тъй като ЕС се състои от много различни

държави, всяка със собствени системи за здравеопазване и процеси на обществени поръчки, това се оказва предизвикателство от гледна точка на възможността да се гарантира, че лекарствата се разпространяват своевременно и ефективно (168).

Друго предизвикателство е договарянето на цените с производителите. Въпреки че ЈРА позволява съвместно възлагане на обществени поръчки и преговори, все още е трудно да се осигурят благоприятни ценови условия за всички държави-членки. Производителите може да не са способни да предложат отстъпки, особено за по-нови или по-скъпи продукти, което може да затрудни осигуряването на достъп до тези лекарства.

Друга особеност, е че ЈРА разчита на финансиране от държавите-членки, което може да бъде предизвикателство в случаите, когато бюджетите за здравеопазване на държавите членки са лимитирани и оскъдни. Въпреки че споразумението доведе до спестяване на разходи с течение на времето, в самото начало на процедурата е възможно да има предварителни разходи, свързани с доставките и разпространението, които може да бъдат трудни за поемане от някои държави-членки.

Като цяло Споразумението за съвместни обществени поръчки се оказва една успешна инициатива за увеличаване на достъпа до лекарствени продукти в ЕС, особено в случаите, когато са необходими специализирани лечения. Чрез координиране на доставките и разпространението споразумението може да помогне да се гарантира, че лекарствата са налични там, където са най-необходими, и на по-достъпни цени. ЈРА остава първият избор за държавите членки в борбата им срещу бъдещи епидемии/пандемии.

Национални механизми за централизирано закупуване на лекарствени продукти

Централизираните механизми за закупуване на лекарствени продукти за нуждите на лечебните заведения в страната се реализира чрез национален орган, какъвто е Министерството на здравеопазването. Те представляват стратегически инструмент за управление на лекарственото снабдяване в условията, както на рутинна дейност, така и на извънредни ситуации. Въвеждането на електронни платформи за централизиран обществени поръчки позволи агрегиране на потребностите на лечебните заведения и реализиране на т.нар. „монопсоничен ефект“ – концентриране на покупателната способност, водещо до по-благоприятни ценови условия и договорни параметри.

Основна характеристика на този модел е преминаването от фрагментирана система с множество индивидуални договори към единна, координирана рамка за договаряне и доставка. Чрез централен електронен портал се осигурява стандартизация на процедурите,

прозрачност при възлагането и проследимост на доставките, като се ограничават междинните звена и възможностите за ценови вариации и нерегламентирани практики. Това води до по-ефективно управление на наличностите и възможност за национално планиране и преразпределение на ресурсите между отделните лечебни заведения (173).

На ниво предимства, централизираният модел демонстрира висока степен на икономическа ефективност чрез постигане на икономии от мащаба и намаляване на разходите за публичните платци. Освен това той създава условия за равнопоставен достъп на лечебните заведения до лекарствени продукти, независимо от техния размер и финансов капацитет. В условията на пандемия подобни механизми позволяват бърза мобилизация на ресурси, централизирано управление на дефицити и приоритизиране на критични терапии, което беше демонстрирано и чрез европейските механизми за съвместно възлагане на обществени поръчки (168).

Логистика на лекарствените продукти за лечение на коронавирусна инфекция

Логистиката е процес на планиране, осъществяване и контрол на ефективното и ефикасно придвижване и съхранение на продуктите и услугите и свързаната с тях информация от мястото на зареждане до мястото на потребление (включително входящите, изходящите, вътрешните и външни движения) с цел удовлетворяване на изискванията на клиента (174). Логистичните вериги по дефиниция представляват комплексни системи, които обхващат всички етапи от придвижването на стоки и услуги – от доставчиците на суровини до крайните потребители (175). Ефективното им управление и оптимизация са от съществено значение за повишаване на ефективността на процеса по снабдяване и намаляване на ресурсите необходими за осъществяване на тази логистика.

Физическата дистрибуция обхваща процесите на съхранение, транспорт, управление на поръчките и доставка на продуктите. Тя включва:

- Управление на складовете и запасите – гарантира наличието на достатъчни количества лекарства.
- Оптимизация на транспортните маршрути – осигурява бърза и ефективна доставка.
- Мониторинг и проследяване на продуктите – гарантира, че лекарствата достигат до крайните потребители в оптимални условия.

Дистрибуцията на лекарства се различава от тази на обикновени потребителски

стоки поради строгите изисквания за безопасност, срок на годност и контрол на условията за съхранение. Добрите дистрибуторски практики (GDP – Good Distribution Practices) са набор от международни стандарти, гарантиращи качеството на лекарствата по време на транспортиране и съхранение (176).

Международен опит и добри практики в снабдяването и логистиката

При търсенето на оптимален модел на логистика на лекарствени продукти и консумативи за нуждите на лечебните заведения за болнична помощ можем да се поучим от опита на други държави, внедрили различни степени на централизация на доставките (162). По долу са описани някои от тях:

Кралство Дания

В Кралство Дания функционира централен национален търговец (Amgros): Датският модел се смята за един от най-успешните примери за централно снабдяване на болнични лекарства (161). Още през 1990 г. Дания създава компанията Amgros, която е собственост на регионалните здравни власти и отговаря за централизираното договаряне на почти всички лекарства за нуждите на държавните болници. Amgros провежда търгове и сключва договори с доставчици за цялата страна, постигайки големи отстъпки. Интересното е, че физическата дистрибуция не е чрез един склад – след като Amgros договори цените, болничните аптеки продължават да поръчват директно от доставчиците, но вече по централно договорените условия. По този начин Дания комбинира централизираната покупка с децентрализирана доставка, което запазва гъвкавостта. Amgros функционира и като координатор: следи изпълнението на договорите, контролира качеството и сроковете, и ако някой доставчик не може да осигури дадено лекарство (напр. временно изчерпване), Amgros търси алтернативно решение за цялата страна. По този начин Дания спестява значителни средства от здравния си бюджет, а болниците рядко се сблъскват с продължителни липси. Датският опит показва, че централизацията не задължително означава един склад, а по-скоро единна организация и стратегия.

Мексико

От началото на 2024 г. в Мексико в покрайнините на Мексико Сити функционира т.нар. “мега-аптека”. Макар че е кръстена по този начин това всъщност представлява

централен склад, поддържан и управляван от държавата. Страната беше принудена да предприеме тази стъпка за обособяването на такава структура с цел справяне с хроничния недостиг на лекарства в държавните болници. Склада е с площ от над 4000 кв.м и съхранява всички необходими за националната здравна система лекарствени продукти, в случай че някоя болница не може да си осигури конкретно лекарство. Доставка до всяка точка на страната се изпълнява в рамките на 24 до 48 часа с организиран транспорт по суша или въздух като логистиката се осигурява чрез фармацевтична компания Virtex, а при извънредни ситуации и с помощта на армията. Идеята на това централизирано снабдяване и складиране е да сложи край на ситуацията, при която пациенти не могат да бъдат лекувани в лечебните заведения поради липса на лекарства. Този амбициозен модел на логистика обаче е обект и на редица критики в страната. Някои експерти подчертават, че системата на лекарствоснабдяване в Мексико традиционно има редица проблеми с ефективното управление – лошо планиране на обществените поръчки, трудности при съхранение и разпределение, корупция в регулаторния орган упражняващ контрол (177). Според тях крайната централизация на доставките не може да не реши автоматично тези проблеми и остават отворени редица въпроси свързани с каналите на заявяване на доставка, приоритизирането на доставките при спешни ситуации, предотвратяването на кражби или злоупотреби и др, предвид факта че исторически, в Мексико е имало случаи на складиране на запаси от лекарства за милиони долари, залежаващи в складове и с изтичащи срокове на годност, докато в същото време болници са страдали от липси и невъзможност да си осигурят доставки. Въпреки това Мексико е заложило на този централизиран модел, подкрепен и от успешния опит с централизираното разпространение на ваксини по време на COVID-19 пандемията, когато армията успешно е разпространила ваксини до цялото население.

Кралство Йордания

През октомври 2024 г. с помощта на финансиране от страна на ЕС и подкрепата на СЗО в Йордания функционира модерен централен държавен склад за лекарства и медицински средства. Складът е с площ 4800 кв.м, оборудван с нови и модерни технологични решения и специализирана логистична структура обслужвана от превозни средства за разпределяне на лекарствени продукти в страната. Целта, формулирана при откриването на този комплекс, е да се постигне фармацевтична сигурност и логистика,

характеризираща се с прецизност и бързина. Интересен акцент е, че се прилагат добри практики за съхранение и дистрибуция одобрени от СЗО, като са осигурени оптимални условия и проследимост по цялата верига. Йорданският модел на дистрибуция в здравната система е част от по-широка визия за икономическа модернизация и постигане на универсално здравно покритие в страната(178). В контекста на Близкия Изток, където кризи и бежански вълни периодично натоварят здравните системи и наличието на модерен централен склад е едно стратегическо предимство на страната. Успоредно с централния склад е създадена национална мрежа от 14 подсклада и съоръжения, които заедно образуват гръбнака на лекарствоснабдяването, който може да бъде устойчив на бъдещи здравни кризи. Йордания е ярък пример как чрез международно сътрудничество и финансиране може да се изгради инфраструктура, осигуряваща и равноправен достъп до лекарства, и готовност за реакция при спешни ситуации, поставящи на изпитание здравната система. България, като член на ЕС, може да използва възможностите на европейските програми за подобряване на собствената си логистична инфраструктура, черпейки идеи в конкретния случай от Йордания.

Съединени американски щати

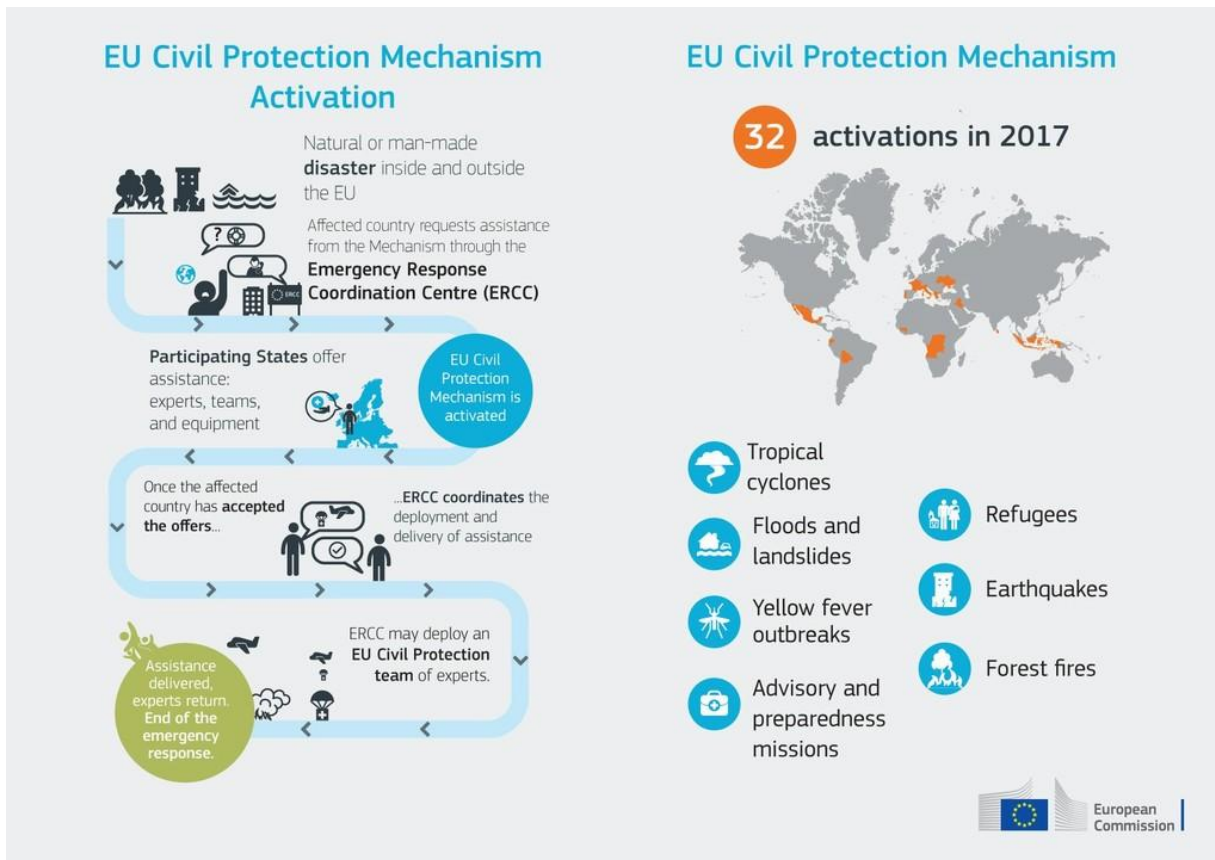
В Съединените щати и ЕС също съществуват стратегически лекарствени резерви и частична централизация на доставките за критични лекарствени продукти. В Съединените щати съществува Strategic National Stockpile – централен резерв от лекарства и медицински материали за национални бедствия, който се съхранява в тайна мрежа от складове и може да се разпрати бързо при нужда (179). Стратегическият национален резерв (СНЗ) на САЩ разполага с големи количества лекарства и медицински консумативи, с цел да се подsigури защитата на американските граждани в случай на извънредна ситуация в общественото здравеопазване (терористична атака, епидемия, земетресение), достатъчно сериозна, която води до затруднения в доставките или изчерпване на местните запаси. След съгласуване със федералните власти всички необходими, лекарствата и консумативи се доставят в рамките на 24 часа до всеки щат в САЩ където са необходими. От всеки щат са изготвени планове за получаване и разпределяне на лекарства и медицински консумативи от СНЗ сред местните общности и лечебните заведения (180).

Европейски съюз

След пандемията от COVID 19 механизмът за гражданска защита на Европейския съюз претърпя съществена еволюция чрез създаването на стратегическия резерв EU Civil Protection Mechanism (rescEU). Този инструмент представлява качествено ново ниво в европейската архитектура за сигурност, функционирайки изцяло финансиран от Съюза, като надгражда националните ресурси на държавите членки (181). Основен стълб в тази структура е гарантирането на непрекъсваемост на медицинското снабдяване, което се превърна в приоритет след анализите на системните дефицити, установени по време на пандемията от COVID-19. Чрез rescEU Европейската комисия не само координира логистиката, но и поддържа мащабни стратегически запаси от критични лекарствени средства, антидоти и специализирана медицинска апаратура, дислоцирани на стратегически места в 22 държави (182). Централно място в оперативната готовност на механизма заема способността му да осигурява фармацевтична подкрепа при екстремни сценарии, включително химически, биологични, радиологични и ядрени (ХБРЯ) инциденти. Това включва поддържането на резерви от специфични терапевтични средства като таблетки калиев йодид, антидоти срещу химически агенти и консумативи за дезинфекция, които често са дефицитни или труднодостъпни на свободния пазар по време на криза (183).

Паралелно с това, фокусът върху биомедицинската сигурност се разширява чрез създаване и от наличност на жизненонеобходимо медицинско оборудване – от вентилатори и инфузионни помпи до кислородни концентратори и пациентски монитори. Ефективността на този модел за фармацевтична и медицинска осигуреност бе демонстрирана в най-голям мащаб по време на хуманитарната криза, породена от руската инвазия в Украйна. В рамките на тази безпрецедентна операция, rescEU активира сложна логистична верига за доставка на медицински изделия, защитни маски, престилки и химически детектори, осигурявайки същевременно енергийна автономност чрез мобилни генератори за поддръжка на здравната инфраструктура. В дългосрочен план, амбицията на rescEU е да консолидира тези усилия чрез разработването на първата паневропейска полева болница (EMT) и нов транспортен резерв, които да решат предизвикателствата при преноса на ваксини, медицински персонал и пациенти в зони с висок риск (183). По този начин механизмът трансформира европейския отговор при бедствия, преминавайки от доброволна координация към изграждане на стратегическа автономност в снабдяването с лекарства и консумативи. Този интегриран подход осигурява устойчивост срещу припокриващи се извънредни ситуации и гарантира, че достъпът до критична медицинска помощ остава защитен независимо от мащаба на

предизвикателствата пред страните от европейския континент.



Фигура 9. Процес на активиране и дейности в рамките на Механизма за гражданска защита на Европейския съюз

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящото изследване е да се анализира организацията и управлението на веригата на доставки на лекарствени продукти за специфично лечение на COVID-19 в лечебните заведения за болнична помощ в България, с акцент върху прилаганите механизми за планиране, осигуряване, разпределение и контрол.

Като вторична цел, в рамките на проведените анализи, се оценява ролята на институционалната координация, в частност тази на Министерството на здравеопазването, за ефективността на използваните логистични модели в условията на пандемия. На тази основа се идентифицират ключовите фактори и се формулират насоки за оптимизиране и устойчиво управление на веригата на доставки при извънредни ситуации.

За изпълнението на целта са поставени следните задачи:

- Да се направи обстоен преглед на възприетите и прилагани терапевтични подходи при пандемията от COVID-19.
- Да се извърши анализ на употребата на RDV в лечебните заведения за болнична помощ в България.
- Да се анализира логистичната верига на доставки на RDV в нашата страна.
- Да се проучат институционалната роля, функциите и управленските механизми на Министерството на здравеопазването при организацията, координацията и контрола на веригата на доставки на лекарствени продукти в условията на пандемията от COVID-19.
- Да се изследва въздействието на ефективността на управлението на веригата на доставки на Remdisivir върху повъзрастовата смъртност по области и пол в страната.
- Да се направи оценка на връзката между логистичната достъпност и здравните резултати, чрез изследване на зависимостта между отдалечеността от централния склад, регионалните различия в смъртността и формулиране на препоръки за по-ефективно разпределение на ресурси при дефицит
- Да се установи дали съществуват значими разлики в смъртността в зависимост от отдалечеността на областите от централния склад за разпределение на лекарствения продукт RDV.

НАУЧНА ХИПОТЕЗА

Въвеждането на специфичен ред и модел за доставка на определени лекарствени продукти до лечебните заведения за болнична помощ (извън традиционните канали на дистрибуция), позволява по-ефективно управление на веригата на доставките в условията на пандемия. Това води до оптимизиране на лечебния процес и повишаване на оперативната ефективност на системата. В резултат се осигурява по-бърз достъп на българските пациенти до иновативни лекарствени продукти (които обикновено са нови на пазара) при извънредни ситуации, свързани със заплаха за общественото здраве.

ОБЕКТ И ПРЕДМЕТ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Обекти на изследването са организацията и дейността на Дирекция "Лекарствена политика" на Министерство на здравеопазването на Република България, Бул Био – НЦЗПБ ЕООД и Регионалните здравни инспекции по области, ангажирани с доставката и разпределението на лекарствените продукти за специфична терапия на COVID-19.

Предмет на изследването са структурата, процесите и резултатите от дейността по централизирано осигуряване на лекарствени продукти за лечение на коронавирусна инфекция в болниците в страната и специализираните звена в Министерство на здравеопазването, включително Регионалните здравни инспекции по места осъществяващи тази дейност и осигуряващи устойчивост и стабилност на процеса по заявяване, доставка и отчитане на необходимите количества от лекарствените продукти.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

За постигане на поставените изследователски цели е приложен комплексен методологически апарат, съчетаващ ретроспективен, документален и социологически анализ. Дисертационният труд се опира на емпиричната база и на директния професионален опит на автора на дисертационния труд в управлението на ресурсното осигуряване на лечебните заведения по време на пандемичната криза. Този подход гарантира освен достъп до релевантна нормативна и оперативна информация, но също и до автентичност на изводите. Процесът на извличане на данни обхваща широк спектър от социализирани и верифицирани източници, подложени на системна интерпретация.

Проучването стъпва на мултинационалния опит и специализираната научна периодика в сферата на фармацевтичната логистика, достъпа до лекарствени продукти и управлението на здравни кризи. Търсенето на научна информация е проведено в международно утвърдени бази данни, включително PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science и Google Scholar, като са използвани комбинации от ключови думи и логически оператори (Boolean operators), като: COVID-19, Remdesivir, drug supply chain, medicine shortages, centralized procurement, pharmaceutical logistics, pricing and reimbursement. Подборът на публикациите е извършен въз основа на тяхната научна релевантност, наличие на DOI, както и съответствие с тематиката на изследването, като приоритетно са включени източници от периода 2020–2024 г.

Извършен е детайлен преглед на законодателството и ведомствените нормативни актове, регламентиращи дистрибуционните канали в България, включително Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина, Закона за обществените поръчки, подзаконовите нормативни актове, както и официални документи и указания на Министерството на здравеопазването и други компетентни институции.

В аналитичната част са използвани масиви от данни от Националната здравноинформационна система (НЗИС) и нейният модул COVID-19, различни регистри и информационни масиви на Министерството на здравеопазването, както и международни статистически платформи за проследяване на епидемиологичната обстановка и натовареността на здравните системи.

Валидността и обективността на данните, касаещи болничната хоспитализация, приложената терапия и разпределението на лекарствените продукти, е обезпечена чрез официално предоставени данни от информационните масиви по реда на Закона за достъп до обществена информация (ЗДОИ). Данните са получени от Министерството на здравеопазването чрез „Информационно обслужване“ АД, в качеството му на оператор на НЗИС. Предоставената информация е извлечена от Национална информационна система за борба с COVID-19 и е предоставена в анонимизиран вид, без съдържание на лични данни или идентифицираща информация, в съответствие с изискванията на действащото законодателство за защита на личните данни. Този подход гарантира висока степен на надеждност и елиминира риска от субективно влияние върху анализа.

Обработката на събрания масив е реализирана чрез инструментариума на документалния и статистическия анализи. Приложени са алтернативни и вариационни

методи за изследване на честотните разпределения и структурните отклонения в данните. Използван е сравнителен подход, базиран на предварително дефинирани индикатори за оценка на логистичните модели. Ключово значение за формулирането на стратегическите насоки има методът на експертната оценка, чрез който са синтезирани факторите, дефиниращи ефективността на националните и общоевропейските снабдителни вериги. Важно е да се отбележи, че изследването е проведено при стриктно спазване на етичните стандарти, без обработка на никаква конфиденциална фирмена информация или лични данни.

Ограничения на проучването

Въпреки приложението на комплексен методологически подход, настоящото изследване е обект на определени ограничения. На първо място, използваните данни от Националната здравноинформационна система са предоставени в агрегиран и анонимизиран вид, което не позволява провеждането на индивидуален пациентски анализ и проследяване на клинични резултати в по-голяма дълбочина. Част от използваните информационни масиви са административни по своя характер, което предполага възможни различия в начина на въвеждане от страна на медицинските специалисти, структурирането и отчетността на данните между отделните лечебни заведения.

Настоящото проучване не отчита в достатъчна степен хетерогенността на ваксинационния статус (наличие на ваксина срещу COVID-19, брой дози, време от последната имунизация), което може да влияе върху терапевтичния отговор при прилагане на лекарствени продукти срещу COVID-19. Допълнително, липсата на стратифициран анализ според имунологичния статус на пациентите ограничава възможността за прецизна оценка на взаимодействието между ваксинационно-индуцирания имунитет и ефективността на прилаганата терапия.

Съществено ограничение произтича и от динамиката на пандемичната обстановка, характеризираща се с много чести промени в терапевтичните подходи, нормативната рамка и логистичните механизми, което влияе върху съпоставимостта на резултатите във времето.

Не на последно място, анализът на международния опит се основава на публикувани научни и институционални източници, чиито резултати отразяват специфични национални контексти и не винаги могат да бъдат директно екстраполирани към българската здравна система.

АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Настоящият раздел има за цел да представи и интерпретира резултатите от проведеното изследване, насочено към оценка на организацията и управлението на веригата на доставки на лекарствени продукти за специфично лечение на COVID-19 в лечебните заведения за болнична помощ в България. Изборът на използваните показатели е съобразен с необходимостта от комплексен подход, който да обхване както клиничните, така и логистичните аспекти на разглеждания проблем.

Анализираните основни групи показатели: смъртност, употреба на Remdesivir, прилагане на моноклонални антитела и характеристиките на логистичната верига на доставка е обусловено от стремежа да се проследи връзката между наличието и достъпа до специфична терапия, ефективността на нейното приложение и крайните здравни резултати.

Анализът на смъртността е използван като основен интегрален индикатор за ефективността на здравната система в условията на пандемия. Той позволява да се оцени в каква степен осигуряването на терапевтични ресурси и тяхното своевременно приложение влияят върху изхода от заболяването. В същото време, показателите за употребата на Remdesivir и моноклонални антитела предоставят възможност за детайлен преглед на прилаганите терапевтични подходи и степента на достъп на пациентите до иновативни лекарствени продукти.

Включването на анализа на логистичната верига на доставка е ключово за постигане на целта на дисертацията, тъй като именно чрез него се изследват механизмите за осигуряване, разпределение и контрол на лекарствените продукти. Този анализ позволява да се идентифицират организационните и управленските фактори, които определят ефективността на системата, както и потенциалните ограничения и рискове при функционирането ѝ в условията на извънредна епидемична обстановка.

Комбинираното разглеждане на тези показатели създава възможност за установяване на взаимовръзката между логистичните процеси и клиничните резултати, което е в пряко съответствие с формулираната цел на дисертацията. По този начин се осигурява обоснована основа за извеждане на изводи и формулиране на препоръки, насочени към оптимизиране на управлението на веригата на доставки на лекарствени продукти при бъдещи здравни кризи.

Анализ на смъртността

Анализът на смъртността е насочен към изследване на смъртността като краен и най-обобщаващ показател за ефективността на лечебния процес. Чрез него се поставя основата за последващо разглеждане на ролята на терапевтичните подходи и логистичните механизми при формирането на здравните резултати. С цел да се верифицира разпределението на Remdisivir и ефективността от управлението на веригата на доставките му до лечебните заведения за болнична помощ в страната направихме анализ на повъзровата смъртност на двата пола по области по отношение на отдалечеността им от централния склад, от който става разпределението на лекарствените продукти. Целта на изследването е да установи разликите в смъртността по области и да групира областите. Познаването на регионалните различия в смъртността дава възможност в условията на дефицит на ресурси за навременно вземане на решения за преразпределяне на регионално ниво на жизненоважни тлекарствени продукти и апаратура.

Използвани са данни за повъзровата смъртност по пол за периода 08.03.2020-30.05.2024 г., получени от „Информационно обслужване“ АД. Смъртността е изчислена на база броя на населението към 31.12.2019 г., като най-близка дата до началото на периода на проследяване и се отнася до 1000 души от населението (%).

Статистически методи

Смъртността на мъжете и жените по възрастови групи е сравнена с теста на Ман-Уитни. За класифициране на областите по размер на повъзровата смъртност е направен клъстърен анализ по метода на k-средните при зададени 3 клъстъра и 100 итерации. Резултатите при $p < 0,05$ са приети за значими.

Резултати

Изчислихме повъзровата смъртност от COVID-19 за периода 08.03.2020-30.05.2024 г. (Табл. 1). Вижда се, че смъртността нараства над 1 човек на 1000 души след 40-45 годишна възраст, като най-стръмно е нарастването сред 75-годишните и по-високи възрасти, с подчертана разлика между двата пола. Разликата между мъжете и жените става значима при сравняване на смъртността в групите от 60 и повече навършени години ($p=0,040$) с все по-голяма гаранционна вероятност при нарастване на възрастта.

Таблица 3. Смъртност от COVID-19 за периода 08.03-2020-30.05.2024 г.

	Население към 31.12.2019 г	Починали от COVID-19 за периода 08.03-2020-30.05.2024 г.	Смъртност на 1000 души от населението
--	----------------------------	--	---------------------------------------

Възраст	мъже	жени	общо	мъже	жени	общо	мъже	жени	общо
0	31423	29938	61361	9	6	15	0,29	0,20	0,24
1 - 4	133316	125830	259146	2	3	5	0,02	0,02	0,02
5 - 9	174560	164973	339533	2	2	4	0,01	0,01	0,01
10 - 14	175851	166367	342218	5	4	9	0,03	0,02	0,03
15 - 19	161171	151806	312977	10	10	20	0,06	0,07	0,06
20 - 24	155212	146424	301636	25	22	47	0,16	0,15	0,16
25 - 29	200705	189909	390614	50	35	85	0,25	0,18	0,22
30 - 34	244745	231707	476452	110	66	176	0,45	0,28	0,37
35 - 39	248896	231040	479936	210	97	307	0,84	0,42	0,64
40 - 44	274231	258606	532837	398	206	604	1,45	0,80	1,13
45 - 49	267728	254785	522513	646	309	955	2,41	1,21	1,83
50 - 54	241947	237633	479580	1056	527	1583	4,36	2,22	3,30
55 - 59	233065	240710	473775	1608	931	2539	6,90	3,87	5,36
60 - 64	222922	251894	474816	2635	1712	4347	11,82	6,80	9,16
65 - 69	205259	258560	463819	3816	2698	6514	18,59	10,43	14,04
70 - 74	172572	245516	418088	5162	4033	9195	29,91	16,43	21,99
75 - 79	109274	174602	283876	4763	4164	8927	43,59	23,85	31,45
80 - 84	68355	124200	192555	3741	3653	7394	54,73	29,41	38,40
85 - 89	36923	72225	109148	2387	2517	4904	64,65	34,85	44,93
90 - 94	9973	21423	31396	663	797	1460	66,48	37,20	46,50
95 - 99	1426	3501	4927	99	119	218	69,42	33,99	44,25
100 +	92	187	279	7	7	14	76,09	37,43	50,18
Общо	3369646	3581836	6951482	27404	21918	49322	8,13	6,12	7,10

Поради малкия брой на населението над 85 години обединихме последните четири възрастови групи в една: 85 и повече навършени години. Разгледахме резултатите по области по отделно за двата пола (Табл. 2 и 3). Направихме клъстерен анализ за отдиференциране на областите с най-високи, по-ниски и най-ниски нива на повъзростова смъртност при двата пола.

Таблица 4. Повъзростова регионална смъртност (мъже) на 1000 души от населението за периода 08.03-2020-30.05.2024 г.

Възраст	0 - 4	5 - 9	10 - 14	15 - 19	20 - 24	25 - 29	30 - 34	35 - 39	40 - 44	45 - 49	50 - 54	55 - 59	60 - 64	65 - 69	70 - 74	75 - 79	80 - 84	85 +
Благоевград	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,3	0,8	1,2	2,3	2,8	6,4	7,7	15,5	29,8	33,3	51,3
Бургас	0,2	0,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,5	0,8	1,5	2,1	4,0	7,2	11,0	16,7	27,3	42,5	48,8	63,8
Варна	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,7	0,9	1,1	3,0	5,3	6,6	12,6	18,3	29,8	41,2	56,9	60,8
Велико Търново	0,0	0,0	0,0	0,6	0,6	0,1	0,5	0,9	1,7	2,3	5,0	6,8	11,6	19,0	29,3	42,8	53,7	51,6

Видин	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	0,6	1,0	0,9	1,3	3,7	3,8	8,8	8,6	19,7	25,8	41,3	36,9	64,1
Враца	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,6	1,6	2,4	2,3	4,2	7,7	12,4	20,6	28,2	41,3	58,9	44,6
Габрово	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	1,8	2,7	1,0	5,9	5,6	13,5	17,7	26,4	35,2	54,3	92,1
Добрич	0,3	0,2	0,0	0,0	0,3	0,4	0,4	0,4	2,0	3,0	5,6	4,9	10,7	17,6	30,5	41,1	30,6	52,2
Кърджали	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,2	0,5	1,4	1,5	1,8	2,8	6,5	7,8	18,5	17,8	26,0	26,6
Кюстендил	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,5	1,8	3,4	4,7	7,1	14,0	22,8	28,4	39,8	58,1	49,0
Ловеч	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	0,3	0,9	1,7	0,7	3,1	3,7	8,0	10,0	17,0	21,2	37,7	49,4	71,5
Монтана	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	0,8	1,4	4,2	5,2	7,4	14,1	21,5	33,0	47,9	52,0	60,4
Пазарджик	0,0	0,0	0,0	0,3	0,2	0,0	0,5	1,1	1,8	2,1	4,7	8,2	12,1	20,8	31,5	57,0	61,2	69,6
Перник	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,0	0,6	0,2	2,1	2,3	4,7	8,4	12,4	21,4	33,7	50,1	69,5	78,3
Плевен	0,2	0,0	0,0	0,0	0,2	0,2	0,0	0,6	2,2	2,7	3,8	5,8	11,8	18,0	31,1	44,8	45,4	62,4
Пловдив	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,4	0,5	0,8	1,4	2,6	4,3	7,0	13,2	21,2	34,3	49,1	67,7	84,2
Разград	0,0	0,0	0,0	0,4	0,4	0,0	0,0	0,6	1,7	1,7	4,4	7,2	11,1	16,7	26,2	44,0	56,5	58,9
Русе	0,5	0,0	0,0	0,2	0,2	0,3	0,4	0,8	1,3	3,8	5,7	9,9	10,8	23,6	38,6	45,3	71,9	72,9
Силистра	0,0	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	0,6	1,5	1,9	2,4	7,8	9,1	10,3	20,5	23,3	37,5	51,2	64,7
Сливен	0,0	0,2	0,2	0,0	0,2	0,6	0,5	0,7	1,1	1,9	4,8	6,3	12,6	20,6	30,6	50,0	59,7	67,3
Смолян	0,0	0,0	0,0	0,0	1,3	0,0	0,3	0,3	2,0	1,8	1,2	5,9	11,2	16,0	37,8	60,4	59,6	70,1
София	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,7	0,3	0,8	2,0	2,3	3,8	6,5	13,9	19,1	29,2	45,3	56,7	61,3
София (столица)	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,3	0,7	1,2	2,1	3,8	5,8	12,5	17,0	28,3	43,1	53,7	72,6
Стара Загора	0,2	0,0	0,1	0,0	0,2	0,3	0,6	1,1	1,0	2,1	5,0	8,5	11,2	20,2	30,2	48,1	57,8	66,1
Търговище	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	0,3	0,3	0,3	1,9	2,5	5,4	6,3	11,8	18,2	28,0	37,6	46,1	39,3
Хасково	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,4	0,7	1,4	2,2	5,4	8,6	13,9	22,2	39,6	53,6	66,4	66,3
Шумен	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,5	1,9	1,2	2,3	5,6	7,2	13,0	16,5	27,1	39,0	40,0	50,4
Ямбол	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	1,1	1,3	1,2	2,6	2,7	8,1	11,9	16,6	28,3	36,9	43,9	49,6

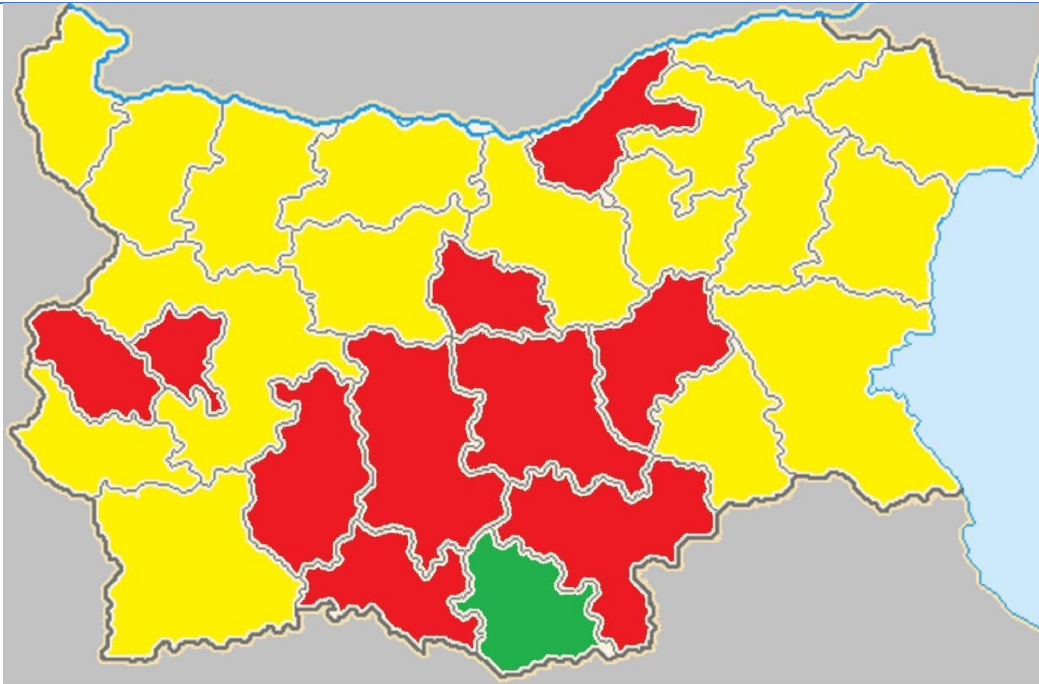
Таблица 5. Повъзrastова регионална смъртност (жени) на 1000 души от населението за периода 08.03-2020-30.05.2024 г.

Възраст	1 - 4	5 - 9	10 - 14	15 - 19	20 - 24	25 - 29	30 - 34	35 - 39	40 - 44	45 - 49	50 - 54	55 - 59	60 - 64	65 - 69	70 - 74	75 - 79	80 - 84	85 +
Благоевград	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,1	0,2	0,3	0,5	1,1	2,2	3,1	6,3	8,8	14,2	20,4	22,0	30,6
Бургас	0,1	0,0	0,0	0,2	0,2	0,2	0,6	0,3	0,4	2,1	1,7	3,8	5,4	9,0	15,0	23,1	28,5	37,3
Варна	0,1	0,0	0,0	0,2	0,0	0,1	0,2	0,8	0,9	1,0	2,0	4,4	7,5	10,4	16,3	24,1	29,5	39,4
Велико Търново	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	0,3	0,6	1,1	1,3	2,2	3,4	7,1	12,0	18,8	24,0	27,0	32,9
Видин	0,0	0,0	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,6	2,5	2,5	8,1	11,1	13,8	21,9	30,0	23,5
Враца	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,2	0,2	0,4	0,9	2,1	4,7	8,0	14,1	16,0	21,4	21,8	27,4
Габрово	0,0	0,0	0,5	0,0	0,0	1,0	0,8	0,0	0,0	1,3	1,1	5,2	8,5	8,4	14,9	24,3	42,1	41,4
Добрич	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,6	0,7	0,9	2,7	5,7	7,7	12,1	15,0	21,6	20,3	32,3
Кърджали	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,2	0,3	1,4	1,2	0,9	1,8	4,1	5,7	11,6	10,0	14,4	11,0
Кюстендил	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	0,5	1,4	2,7	4,2	5,9	11,2	16,7	21,6	28,6	27,5

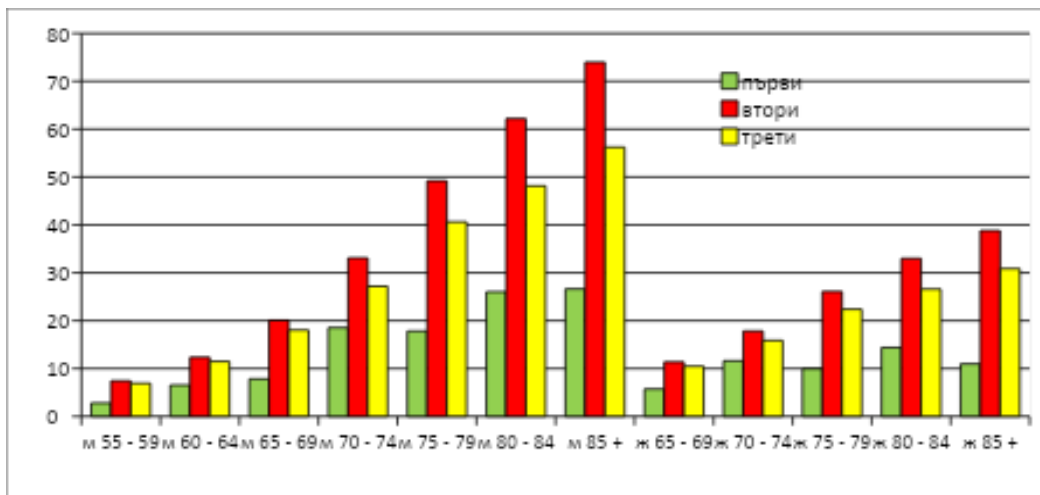
Ловеч	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,8	1,6	2,3	2,5	5,5	9,7	14,5	18,5	20,3	26,5
Монтана	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,6	0,9	1,2	1,8	3,5	4,7	9,6	14,2	17,6	29,4	44,1
Пазарджик	0,0	0,0	0,2	0,2	0,4	0,3	0,1	0,4	0,6	1,0	2,7	5,4	5,8	11,1	20,5	27,9	33,6	28,2
Перник	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	1,3	0,0	0,3	0,7	2,1	1,2	2,7	6,5	12,7	18,4	26,0	29,6	43,3
Плевен	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,2	0,2	0,0	1,4	0,7	2,1	3,0	6,2	10,1	14,5	24,5	33,1	31,8
Пловдив	0,1	0,0	0,0	0,1	0,3	0,3	0,3	0,3	1,0	1,4	1,9	3,6	7,3	11,3	18,4	27,6	36,2	45,2
Разград	0,0	0,0	0,0	0,4	0,5	0,0	1,0	0,9	1,3	0,9	3,5	4,0	9,1	11,2	17,1	27,4	28,1	25,4
Русе	0,3	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,3	0,6	0,7	1,1	2,6	6,2	7,7	15,5	18,4	29,2	35,1	49,7
Силистра	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,4	0,3	1,3	0,9	1,8	2,7	6,2	9,3	11,5	18,2	25,7	26,3	30,8
Сливен	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	0,6	0,4	1,1	2,1	1,1	4,1	5,3	9,3	13,6	16,2	25,5	29,6	47,4
Смолян	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,3	0,6	1,6	1,9	2,8	6,2	9,2	21,9	27,0	28,0	22,0
София	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,2	0,3	0,9	1,5	2,4	2,6	6,1	10,4	17,5	22,3	26,1	27,5
София (столица)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,2	0,4	0,7	1,6	2,4	4,9	8,1	14,5	21,3	29,4	36,7
Стара Загора	0,5	0,1	0,0	0,0	0,0	0,4	0,6	0,6	0,7	1,0	2,3	5,5	7,1	11,8	18,3	25,7	28,4	35,7
Търговище	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	0,3	1,6	1,0	4,0	6,0	9,9	9,6	17,4	21,7	26,7	31,3
Хасково	0,0	0,2	0,2	0,0	0,2	0,4	0,6	0,7	1,6	2,1	3,3	3,6	8,0	11,9	16,7	26,3	38,0	38,4
Шумен	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,6	1,1	1,4	3,0	6,1	9,5	10,8	18,2	26,9	33,3	31,3
Ямбол	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,0	0,0	0,9	1,3	2,3	2,8	4,0	8,3	6,5	12,4	17,9	20,7	25,0

Клъстърният анализ групира областите въз основа на данните за смъртността на мъжете от 55 годишна възраст нагоре и жените от 65 и повече години ($p < 0,05$). В първият клъстър (с най-ниска смъртност) попадна само област Кърджали. В третия клъстър се групираха областите с умерена смъртност. Това са 17 области: Благоевград, Бургас, Варна, Велико Търново, Видин, Враца, Добрич, Кюстендил, Ловеч, Монтана, Плевен, Разград, Силистра, София, Търговище, Шумен и Ямбол. Във втория клъстър, с най-високата смъртност, са 10 области: Габрово, Пазарджик, Пловдив, Русе, Сливен, Смолян, София (столица), Стара Загора и Хасково, За визуализация на смъртността използвахме сигналите на светофара: зелено (ниска смъртност), жълто (умерена смъртност) и червено (висока смъртност).

На следващата фигура са представени финалните клъстърни центрове. В тях е обединена информацията за повъзрастовите смъртности сред двата пола. Използвахме същите цветове за визуализация: зелено за най-ниската смъртност, жълто за умерената и червено – за най-високите нива на смъртност.



Фигура 10. Териториално разпределение на смъртността в три клъстър. В зелено е отбелязан първи клъстър (област Кърджали, с най-ниска смъртност), в жълто е трети клъстър (17 области с умерена смъртност), в червено е втори клъстър (10 области с висока смъртност).



Фигура 11. Финални клъстърни центрове, показващи разликата в смъртността в трите клъстър.

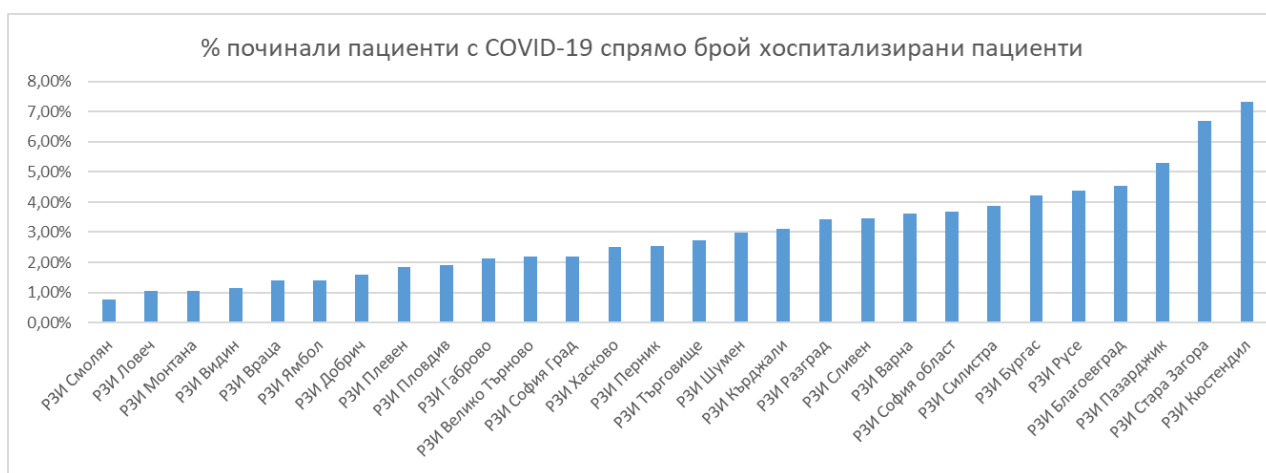
Вероятната причина София (столица) и Пловдив да са с сред областите с най-висока смъртност въпреки натрупването на болници, лекари и техника, е именно тяхната по-голяма осигуреност. Най-тежките случаи са насочени именно към болниците в тези области и

градове. Възможно е разликите да се дължат на недокументирана или на свръх-документирана смъртност.

Анализ на употребата на Remdisivir

С цел да се верифицира ефективността от управлението на веригата на доставките на един от основните лекарствени продукти за лечение на коронавирусна инфекция - Remdisivir до лечебните заведения за болнична помощ в страната направихме анализ на леталитета причинен от заболяването в различните области в страната, съпоставени към процента лекувани с лекарствения продукт пациенти, на които са били необходими интензивни грижи и тези с по лека форма на заболяването.

По-долу са представени обобщените резултатите от изследването на смъртността в лечебните заведения за болнична помощ в съответния териториален обхват на РЗИ по области.



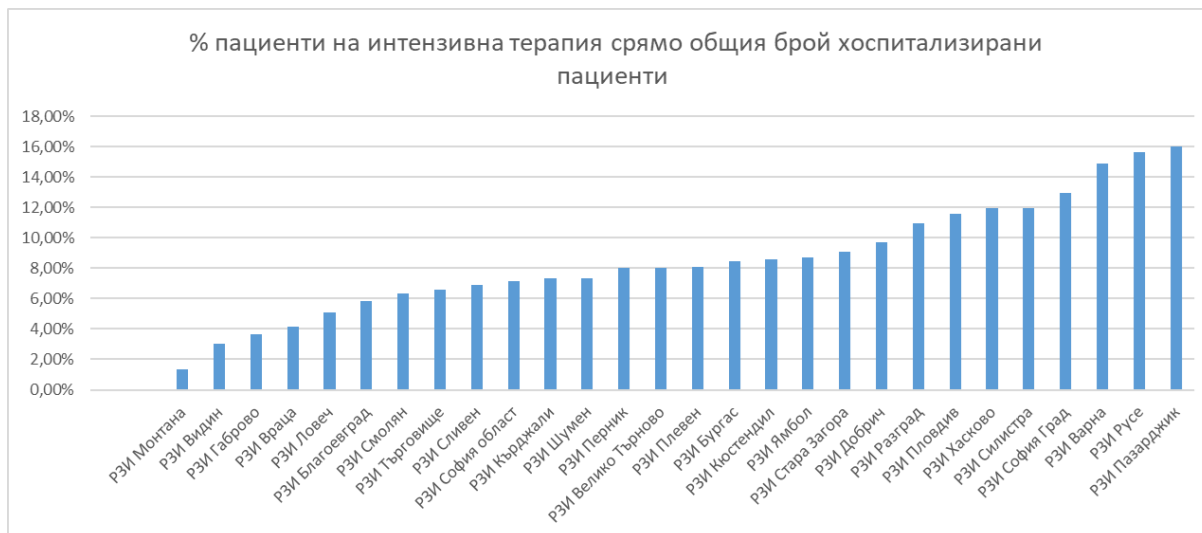
Фигура 12. Процент починали пациенти с COVID-19 към брой хоспитализирани пациенти в съответната област

Отчетливо се забелязва сериозните различия в смъртността по области, което е обусловено от общата ефикасност на терапията в лечебните заведения в съответните области при пациентите с COVID-19 по региони в страната. Може да се извадят следните заключения:

- С най-нисък процент починали, съпоставени към общия брой хоспитализирани с COVID-19, са лечебните заведения в областите – Смолян, Ловеч и Монтана, съответно с 0,77 %, 1,05% и 1,06%.

- С най-висок процент починали, съпоставени към общия брой хоспитализирани с COVID-19, са лечебните заведения в областите - Пазарджик, Стара Загора и Кюстендил, съответно с 5,3%, 6,70% и 7,32%.

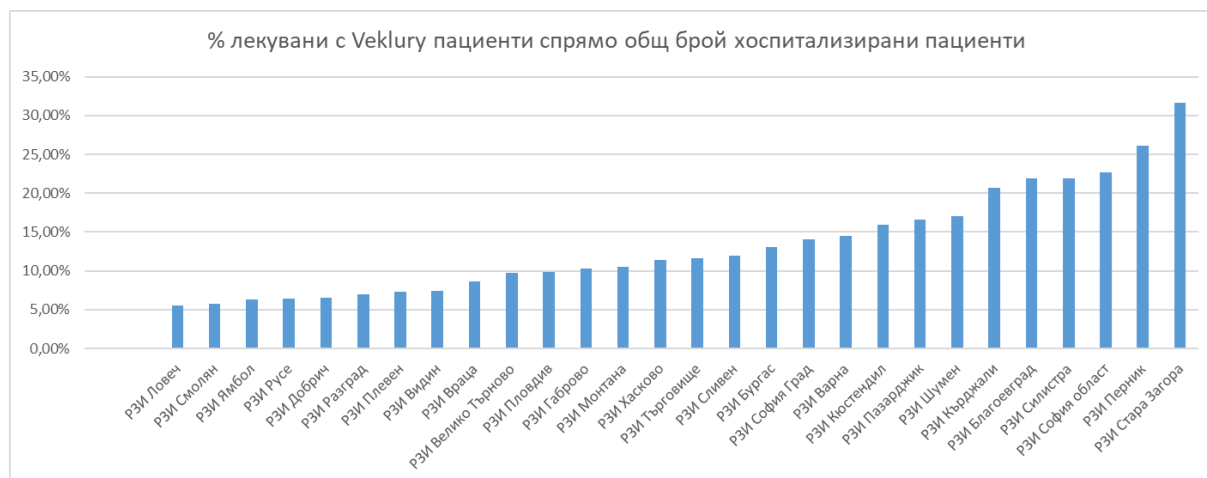
На следващата фигура е представено отношението на пациенти в различните области в страната поставени на интензивна терапия съпоставени с общия брой хоспитализирани пациенти.



Фигура 13. Процент пациенти с COVID-19 на интензивна терапия спрямо общия брой хоспитализирани пациенти по области

Вижда се какъв процент от хоспитализираните пациенти с COVID-19 са били на интензивна терапия, независимо дали е бил включен Veklury в терапевтичната схема. С най-нисък процент болни на интензивна терапия забелязваме в областите Монтана, Видин и Габрово, съответно – 1,32%, 3,05% и 3,66%. С най-висок процент на болни на интензивна терапия, съпоставимо към общия брой хоспитализирани пациенти с COVID-19, забелязваме в лечебните заведения в областите: Варна, Русе и Пазарджик, съответно 14,90%, 15,67% и 16,03%.

Следващата фигура показва процента лекувани с RDV пациенти към общ брой хоспитализирани пациенти с COVID-19 в лечебните заведения в различните области



Фигура 14. Процент лекувани с Veklury пациенти с COVID-19 към броя хоспитализирани пациенти по области

На фигурата е отбелязано какъв процент от хоспитализираните с COVID-19 в лечебните заведения се прилага RDV като част от терапевтичната схема. Най-малко пациенти, съпоставимо към общия брой хоспитализирани пациенти с COVID-19, са били лекувани с Veklury в лечебните заведения от областите – Ловеч, Смолян и Ямбол, съответно 5,56%, 5,80% и 6,25%. От друга страна, най-много пациенти са били лекувани с RDV в лечебните заведения в областите – София област, Перник и Стара Загора, съответно 22,66%, 26,16% и 31,70%.

На фигурата е показан процента пациенти включени на терапия с RDV съпоставени към общия брой пациенти поставени на интензивни грижи в лечебните заведения от съответната област.

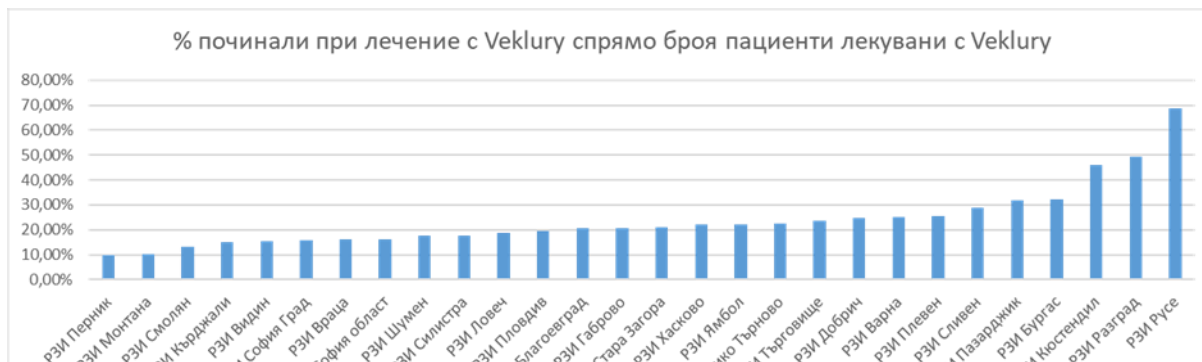


Фигура 15. Процент пациенти включени на терапия с Veklury съпоставени към общия брой пациенти поставени на интензивни грижи по области

*в някои от областите процентът е над 100% т.к. RDV е прилаган и на пациенти които не са били на интензивна терапия

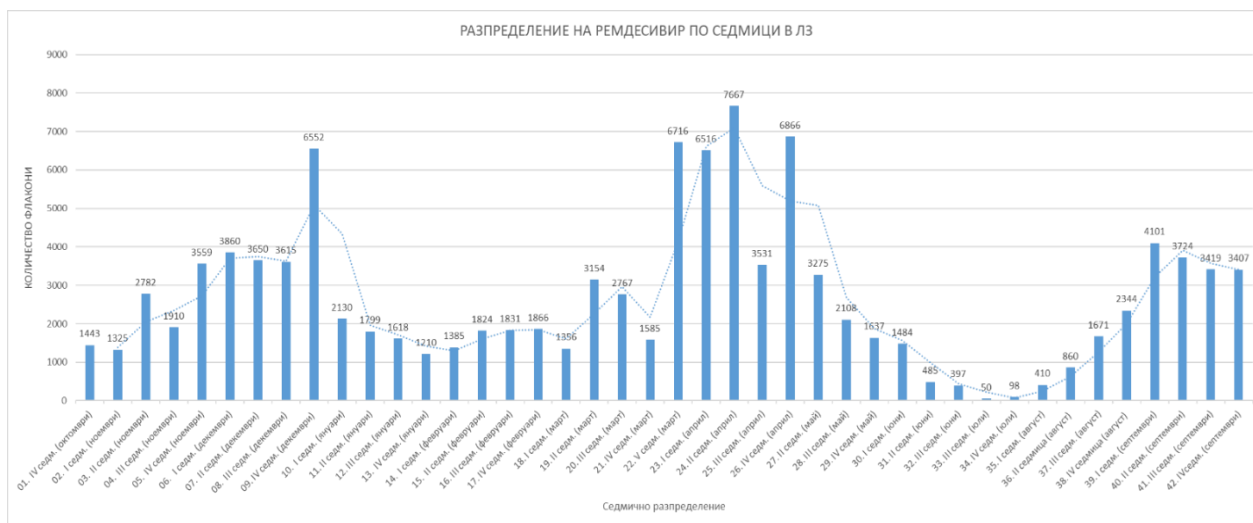
При анализа на данните се забелязва, че абсолютна стойност общия брой на пациентите на RDV е по-малък от общия брой на хоспитализираните COVID-19 пациенти на интензивна терапия.

На Фигура 16 е показан процента починали при лечение с RDV спрямо броя пациенти лекувани с RDV.



Фигура 16. Процент починали при лечение с Veklury пациенти с COVID-19 спрямо броя пациенти лекувани с Veklury по области

От представената графика може да се изведе заключение, относно ефикасността на терапията с RDV в съответствие с прилаганата терапевтична схема и момента на неговото включване в терапията на пациентите. Колкото е по-малък процента на починали пациенти, на които е бил включен лекарствения продукт като част от терапевтичната схема – толкова по-ефективно е бил използван той. Наличните данни, които се подкрепят от резултатите от проведените клинични проучвания сочат, че Veklury е най-ефикасен в първите дни от заболяването, ако той е бил включен към терапевтичната схема между 2-рия и 10-тия ден от инфекцията. Може да се заключи, че с най-добър показател за ефикасност в употребяването на лекарствения продукт са лечебните заведения в областите – Перник, Монтана и Смолян, където процентите на починали пациенти спрямо общия брой пациенти лекувани с Veklury са както следва – 9,70%, 10,17%, 13,25%. Областите с най-лоши показатели по отношение на ефективността в приложението на лекарствения продукт са – Кюстендил, Разград и Русе, където процентите са както следва – 45,99%, 49,28%, 68,56%.



Фигура 17. Общо разпределение в страната на количества от лекарствения продукт Veklury по седмици

От анализа на графиката се очертават ясно трендовете в пиковите с разпределението на RDV, които от своя страна се влияят от заболяемостта и респективно завишеното потребление на лекарствения продукт. Въпреки наблюдаваното плато в разпределението на RDV през последните три седмици от обследвания период октомври 2020г. – септември 2021г., може да се направи предположението, на базата на предишния опит с пиковите на разпределение през март-април 2021г., когато средно на седмица са разпределени средно

по над 6000 флакона, че в края на 2021, началото на 2022 година предстои пореден пик в потреблението респективно разпределението на лекарствения продукт RDV. Това беше предпоставка за сключването на IV-ти пореден договор с фирмата Gilead Sciences Ireland UC - притежател на разрешението за употреба на лекарствения продукт Veklury за количество, който да обезпечи нуждите от лекарствения продукт до края на 2021 и началото на 2022 г.

Анализ на употребата на моноклонални антитела

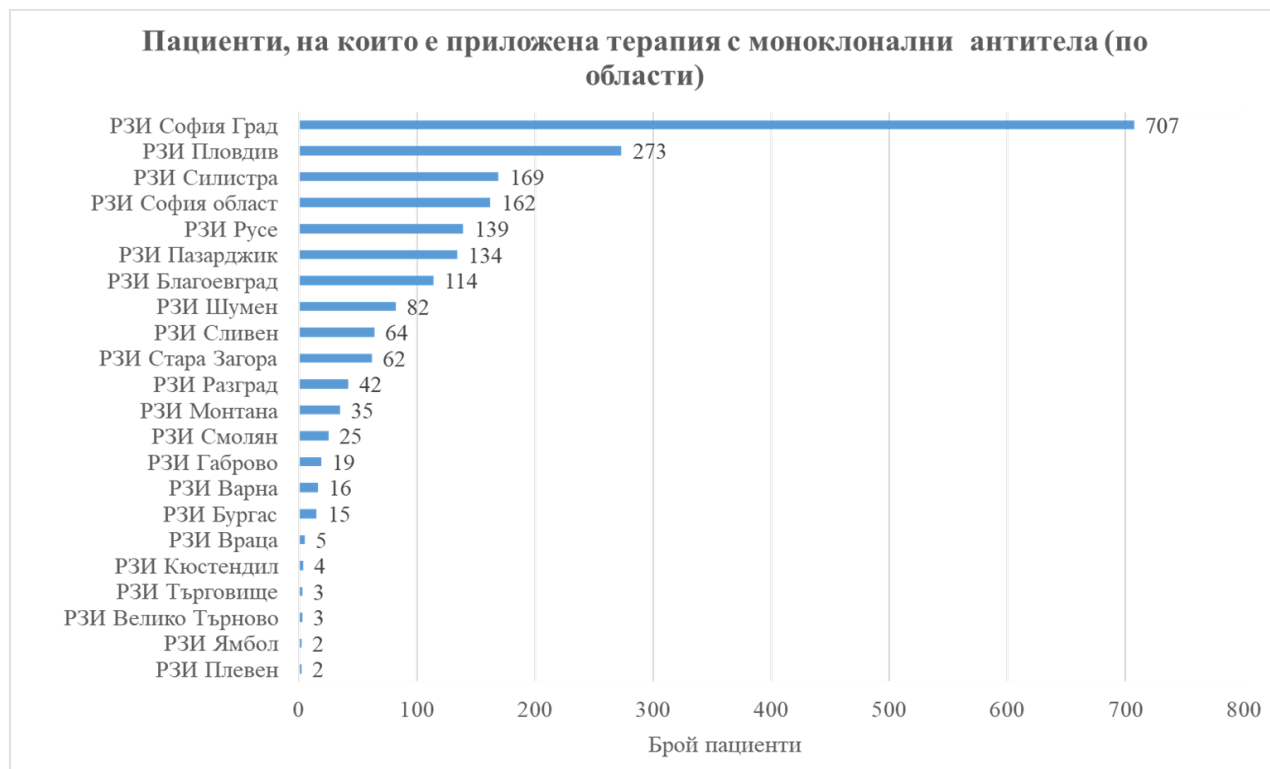
С цел да се верифициране на ефективността от управлението на веригата на доставките на лекарствения продукт беше извършен преглед и анализ и на употребата на моноклонални антитела за лечение на COVID-19 в страната. За целта от лечебните заведения за болнична помощ в страната беше събрана следната информация на база на която беше направено проучването:

- Брой пациенти на които е приложена терапия с моноклонално антитяло
- Пол на пациентите
- Възраст на пациентите
- По какъв ред е проведена терапията с моноклонални антитела
- Брой пациенти на които е приложено моноклонално антитяло, в периода посочен в КХП след началото на симптомите
- Брой пациенти с настъпил exitus, на които е приложена терапия с моноклонално антитяло
- Брой пациенти, на които се е наложила хоспитализация, въпреки проведената терапия с моноклонално антитяло
- Брой пациенти, на които е приложена и друга специфична терапия /Remdesivir/, извън лечението с моноклонално антитяло
- Брой пациенти с наличие на рискови фактори за прогресиране на заболяването

Информацията беше събрана от 97 лечебни заведения за болнична помощ които съставляваха 100% от лечебните заведения включили в терапевтичните си протоколи за лечение на COVID-19 лекарствени продукти представляващи моноклонални антитела:

От събраната и обобщена информация и направения ѝ анализ се вижда че:

- Общия брой пациенти лекувани с моноклонални антитела за периода от 01.11.2021г. до 21.01.2022 г. в лечебните заведения за болнична помощ в страната са 2077. От тях:
- 49% са жени, а 51% са мъже.
- Преобладаващи са пациентите под 65 годишна възраст (60%), а останалите 40% са на и над 65 год.
- Моноклоналните антитела в над 95% от случаите (или 1980 пациенти от общо 2077 пациенти) са прилагани съгласно предоставените кратки характеристики на продуктите (до 7 дни от началото на симптомите).
- От общо 2077 пациенти на терапия с моноклонални антитела, 1443 пациенти са били с наличие на рискови фактори като показание за включване на моноклонални антитела. Най-много пациенти с наличие на рискови фактори на терапия с моноклонални антитела са били в областите – Пазарджик, Пловдив, София град, София област.



Фигура 18. Лекувани пациенти с моноклонални антитела (по области)

От предоставената ни информация е видно, че се наблюдават области, в които няма лекувани пациенти с моноклонални антитела.

Наблюдават се и области като София град, Пловдив, Силистра и София област,

където броя лекувани е значително висок. Именно тези области дават най-детайлна информация за ефективността на лечението с моноклонални антитела.

Таблица 6. Разпределение на лекуваните с моноклонални антитела пациенти по области

Област	Брой пациенти, на които е приложена терапия с моноклонални антитела
София град	707
Пловдив	273
Силистра	169
София област	162
Русе	139
Пазарджик	134
Благоевград	114
Шумен	82
Сливен	64
Стара Загора	62
Разград	42
Монтана	35
Смолян	25
Габрово	19
Варна	16
Бургас	15
Враца	5
Кюстендил	4
Велико Търново	3
Търговище	3
Плевен	2
Ямбол	2
Видин	0
Добрич	0
Кърджали	0
Ловеч	0
Перник	0
Хасково	0
Общо:	2077

Изследвано е и количеството на пациентите на които са приложени моноклонални антитела в хода на терапията при които в последствие е настъпил exitus.

Таблица 7. Отношение на броя пациенти на които са приложени моноклонални антитела с към тези на които в последствие е настъпил exitus

№	Област	Брой пациенти, на които е приложена терапия с моноклонални антитела	Пациенти с настъпил exitus letalis, на които е приложено моноклонални антитела
1	Плевен	2	0
2	Ямбол	2	0
3	Велико Търново	3	0
4	Търговище	3	0
5	Кюстендил	4	1
6	Враца	5	3
7	Бургас	15	1
8	Варна	16	0
9	Габрово	19	0
10	Смолян	25	3
11	Монтана	35	4
12	Разград	42	1
13	Стара Загора	62	5
14	Сливен	64	3
15	Шумен	82	15
16	Благоевград	114	0
17	Пазарджик	134	1
18	Русе	139	10
19	София област	162	6
20	Силистра	169	0
21	Пловдив	273	13
22	София Град	707	42

В Таблицата 7 са включени области, в чиито териториален обхват са лекувани пациенти с моноклонални антитела. На база на подадената от Регионалните здравни инспекции информация за лечебните заведения в съответната област:

- В 13 области има регистрирани починали пациенти въпреки проведената терапия с лекарствените продукти Casirivimab/Imdevimab и Regkirona (INN Regdanvimab).
- В 8 области – Благоевград, Варна, Велико Търново, Габрово, Плевен, Силистра, Търговище и Ямбол няма нито един регистриран случай на починал пациент след проведена терапия с моноклонално антитяло.
- Общият брой пациенти починали въпреки проведената терапия е 108 или едва 5% от всички пациенти, на които са приложени моноклонални антитела.
- Важно е да се отбележи, че на 97 от пациентите са приложени моноклонални антитела извън периода упоменат в кратката характеристика, поради което е възможно лечението да е компрометирано.

Направена е съпоставка на пациентите, на които са приложени моноклонални антитела и които в последствие са подложени и на специфична противовирусна терапия за COVID-19 с лекарствения продукт Remdesivir. Поради наличието на пациенти, чиято терапия е започнала след 7-мия ден - извън периода посочен в кратката характеристика и след прогресиране на заболяването е било необходимо включването и на допълнителен лекарствен продукт в лечението - Veklury (INN Remdesivir).

Таблица 8. Отношение на броя пациенти та монотерапия с моноклонални антитела спрямо такива лекувани и с друга специфична терапия за Covid- 19 (Remdesivir) извън лечението с моноклонално антитяло

Област	Лекувани само с моноклонални антитела	Брой пациенти на които е приложена и друга специфична терапия за Covid- 19 (Remdesivir) извън лечението с моноклонално антитяло
Видин	0	0
Добрич	0	0
Кърджали	0	0
Ловеч	0	0
Перник	0	0
Хасково	0	0
Плевен	2	1
Ямбол	2	0
Велико Търново	3	0

Търговище	3	0
Кюстендил	4	0
Враца	5	0
Бургас	15	2
Варна	16	0
Габрово	19	0
Смолян	25	0
Монтана	35	4
Разград	42	12
Стара Загора	62	0
Сливен	64	7
Шумен	82	2
Благоевград	114	0
Пазарджик	134	7
Русе	139	2
София област	162	58
Силистра	169	1
Пловдив	273	50
София Град	707	63
Общо:	2077	209

От данните може да се заключи че:

- Пациентите, на които е приложена и друга специфична терапия /Remdesivir/, извън лечението с моноклонално антитяло са 209 или 10% от всички пациенти, на които са приложени моноклонални антитела.
- 58 пациента от едно лечебно заведение в София област е приложена и друга специфична противовирусна терапия с Remdesivir, извън лечението с моноклонално антитяло, като по този начин са били лекувани едновременно с двата продукта, без заболяването да е прогресирало на фона на използвани за лечението моноклонални антитела.

В заключение може да се обобщи че от общо 2077 пациенти на терапия с моноклоналните антитела при 126 пациенти се е наложила хоспитализация поради прогресия на заболяването или друга причина.

Тези данни показват голямата ефективност от приложението на моноклоналните антитела, тъй като хоспитализация поради прогресия на COVID-19 се е наложила при едва

6% от пациентите.

Анализът на данните относно употребата на Remdesivir (RDV) и моноклонални антитела в лечебните заведения за болнична помощ в България позволява да се направи комплексна оценка на ефективността на организацията и управлението на веригата на доставки на лекарствени продукти за специфично лечение на COVID-19. Динамиката на разпределението и приложението на тези лекарствени продукти показва наличие на функциониращ механизъм за адаптивно планиране и своевременно осигуряване на количества, съобразен с епидемичната обстановка. Наблюдаваната корелация между пиковите в заболяемостта и увеличеното разпределение на лекарствените продукти свидетелства за способност на системата да реагира на повишено търсене, без да се установяват системни дефицити или прекъсвания в снабдяването. Това е ключов индикатор за ефективно централизирано управление на доставките. В същото време, отчетените различия в относителния дял на пациентите, лекувани с RDV и моноклонални антитела по области, както и вариациите в съотношенията между хоспитализации, интензивни грижи и леталитет, не могат да бъдат интерпретирани единствено като резултат от логистични ограничения. Тези различия по-скоро отразяват регионални специфики в клиничната практика, структурата на пациентите и натовареността на лечебните заведения, което е характерно за здравната система в условията на криза. Липсата на унифицирано ниво на приложение на RDV не индикира дефицит във веригата на доставки, а по-скоро различен терапевтичен подход и момент на включване на лечението.

Съществено значение играе фактът, че в някои лечебни заведения RDV се е прилагал както при пациенти в интензивни отделения, така и извън тях, което се потвърждава от съотношенията между лекувани пациенти и тези, преминали през интензивна терапия. Това показва, че доставките са осигурили достатъчна наличност на продукта, позволяваща гъвкаво клинично приложение, а не ограничено използване само при най-тежките случаи. Подобна гъвкавост е възможна единствено при стабилно функционираща логистична система.

Анализът на съотношението между починали пациенти и лекувани с RDV също показва значителна вариабилност между отделните области. Тази вариабилност следва да се разглежда в контекста на времето на започване на терапията, тежестта на заболяването и критериите за включване на пациентите, а не като индикация за неефективност на снабдяването. Отсъствието на унифициран резултат в този показател е очаквано и

съответства на реалните условия на клиничната практика и не добре наложили се протоколи на терапия при пандемия.

Представените данни не показват наличие на системен недостиг или структурен срив във веригата на доставки на RDV и моноклонални антитела за лечение на COVID-19, а напротив, наблюдава се устойчивост на снабдителната система, способност за реакция при повишено търсене и осигуряване на достатъчни количества за различни клинични сценарии. Централизираната организация на доставките, съчетана с възможност за оперативно разпределение към лечебните заведения, е създала условия за относително равнопоставен достъп до терапия на национално ниво.

В критичен аспект следва да се отбележи, че вариабилността между регионите разкрива потенциал за допълнителна оптимизация, особено по отношение на унифициране на терапевтичните подходи и по-прецизно синхронизиране между клиничната практика и логистичното планиране. Тези различия обаче не компрометират основната функционалност на системата, а по-скоро очертават възможности за нейното надграждане.

Може да се заключи, че в условията на безпрецедентна здравна криза е била осигурена адекватна организация и ефективно управление на веригата на доставки на лекарствени продукти за специфично лечение на COVID-19 в лечебните заведения за болнична помощ в България. Постигнатият баланс между централизирано планиране и оперативна гъвкавост е позволил на системата да отговори на динамично променящите се потребности, без да се наблюдават критични дефицити или прекъсвания в достъпа до терапия.

Анализ на осигуряването и логистичната верига на доставка

Логистичната верига за доставка на лекарства до лечебните заведения за болнична помощ е сложен процес, включваща множество участници и регулации. Целта на тази система е да е ефективна, като гарантира, че всяко болнично заведение получава необходимите лекарствени продукти навреме и с необходимото качество за лечение на пациентите. В настоящия анализ е разгледан цялостният процес на лекарствоснабдяване – от производителя или вносителя до болничната аптека – и се идентифицират основните участници в нея. Освен това се описва нормативната уредба, която регламентира процеса. Втората част на анализа сравнява настоящия децентрализиран модел с централизирания модел на доставка чрез единен дистрибуционен център. Разгледани са потенциалните

предимства и недостатъци на централизираната логистика, способността на двата подхода да се справят в извънредни ситуации (пандемии, природни бедствия, военни конфликти) и са посочени добри практики от други страни.

Осигуряване на лекарствени продукти за лечение на COVID-19 на национално ниво

В условията на пандемията от COVID-19 осигуряването на лекарствени продукти до лечебните заведения за болнична помощ в България не се осъществява чрез единен универсален механизъм, а чрез съчетаване на няколко паралелни модела, активирани в зависимост от характера на лекарствения продукт, степента на дефицит, регулаторния му статус, необходимостта от спешност и възможностите за финансиране. Практическият опит показва, че в условията на извънредна епидемична обстановка системата е функционирала чрез комбинация от централизирани, децентрализирани и извънредни компенсаторни механизми. Това позволява да се разграничат няколко основни начина за доставка на лекарствени продукти за лечение на COVID-19 до болниците.

Таблица 9. Основни механизми за осигуряване и доставка на лекарствени продукти за COVID-19 до лечебните заведения за болнична помощ

Механизъм	Основен организатор	Източник на продукта	Ниво на координация	Скорост на реакция	Контрол и проследимост	Основни предимства	Основни ограничения
Централизирана доставка от МЗ по международни договори	МЗ, централен склад, регионални структури	Производител / ПРУ чрез договори на ниво ЕС или директни договори	3	3	3	Равнопоставено разпределение, национално планиране, силна позиция при договаряне	Зависимост от централен доставчик, риск от забавяне при международни доставки
Централизирано закупуване от МЗ от вътрешния пазар	МЗ, централен склад, регионални структури	ТЕ наличности в страната	3	2-3	3	Позволява бърза реакция при наличности в страната, допълване на дефицити	Ограничено от наличностите на вътрешния пазар
Децентрализирано снабдяване от болниците чрез обществени поръчки/търгове	ЛЗ	ТЕ	1-2	П	2	Гъвкавост, възможност за локално договаряне, автономност на болниците	Неравномерност, конкуренция между болниците, по-слаба покупателна сила
Дарения	Дарители, международни организации	Производители, организации, донори	П	3	3	Бърз компенсаторен механизъм при недостиг	Ограничена предвидимост, несистемност, зависимост от външна воля
Преразпределение между наличности и резерви	ЛЗ	Вече доставени национални количества	3	3	3	Оптимизира използването на вече осигурени количества	Зависимост от наличното на централизирана информация и резерв

Забележка: 1-ниско ниво, 2-средно ниво, 3-високо високо, П-променливо ниво

Най-съществена роля в условията на пандемията заема централизираният подход към доставките, осъществяван от Министерството на здравеопазването, особено по отношение на лекарствени продукти с ограничена наличност, висока стойност или стратегическо значение, какъвто е Remdesivir. В рамките на този модел Министерството действа като централен координатор и договарящ субект, като осигурява необходимите количества чрез участие в международни рамкови споразумения, съвместни европейски механизми за обществени поръчки или чрез директни договори с производители. След постъпването на доставките, те се разпределят към лечебните заведения по предварително определени правила, чрез централен склад и с участието на регионални и логистични структури. Този подход създава предпоставки за по-добър контрол, по-равномерно разпределение и възможност за национално планиране според динамиката на епидемичната обстановка. В същото време обаче той концентрира риска в ограничен брой логистични точки и остава зависим от външни фактори, свързани с международното производство и транспорт.

Като допълнение към този модел следва да се разглежда и закупуването от Министерството на здравеопазването на лекарства от вътрешния пазар. Този подход се прилага в случаите, когато на територията на страната са налични количества от съответния лекарствен продукт, които могат да бъдат използвани за бързо покриване на възникнал недостиг или при рязко нарастване на потреблението. В сравнение с международните доставки, тук времето за реакция обикновено е по-кратко, тъй като се избягват част от външните логистични ограничения. Въпреки това, ефективността на механизма е пряко обвързана с наличностите на вътрешния пазар и възможностите за своевременно договаряне.

Наред с централизираните механизми, през целия период на пандемията функционира и децентрализиран модел на снабдяване, при който лечебните заведения самостоятелно осигуряват необходимите лекарствени продукти. Това се реализира чрез обществени поръчки, електронни търгове, рамкови споразумения или директни доставки от лицензирани търговци на едро. Този модел е традиционен за българската болнична практика и предоставя по-голяма оперативна свобода на лечебните заведения, както и възможност за по-бърза реакция при наличен ресурс на пазара. В условията на глобален дефицит обаче се проявяват неговите ограничения, свързани с конкуренция между отделните болници, неравномерност в достъпа и различия в ценовите условия.

Съществено място в цялостния процес заема и ролята на болничните аптеки, които осигуряват последния етап от лекарствоснабдяването. Независимо от начина, по който даден лекарствен продукт е доставен – централизирано или чрез самостоятелно снабдяване – именно болничната аптека е звеното, което го приема, съхранява, отчита и предоставя за приложение. По този начин тя изпълнява ключова функция като свързващо звено между логистичната система и клиничната практика.

Като допълващ механизъм в условията на недостиг следва да се разглеждат и даренията. Те могат да бъдат предоставяни под различна форма – лекарствени продукти, медицински изделия или други ресурси – от страна на производители, международни организации, държави или частни субекти. Значението им е най-осезаемо в началните етапи на кризата или при необходимост от спешно осигуряване на ограничени ресурси. Въпреки това, те не представляват устойчив източник на снабдяване, тъй като са зависими от външни фактори и не позволяват дългосрочно планиране.

Към разгледаните механизми следва да се добавят и редица извънредни регулаторни инструменти, включително внос по специален ред, употреба на лекарствени продукти извън стандартните показания. Чрез тези инструменти държавата разширява възможностите си за реакция извън рамките на обичайните пазарни механизми и създава допълнителна гъвкавост в условията на криза.

По долу е представено сравнение, изградено директно върху дефинирани индикатори имащи отношение към доставките и логистиката на лекарствени продукти до лечебните заведения за болнична помощ, като е използвана четиристепенна скала на влияние:

Таблица 10. Сравнителна оценка на механизмите за доставка на лекарствени продукти при COVID-19

Индикатор	Централизирана доставка от МЗ	Закупуване от болницата	Дарения
Скорост на осигуряване	3	2-3	2
Степен на централен контрол	4	1	2
Равнопоставеност на достъпа	4	2	1
Устойчивост при дефицит	3	2	1
Логистична гъвкавост	2	3	2
Проследимост и отчетност	4	3	1
Икономическа ефективност	4	2	2

Забележка: 1 – Ниско влияние | 2 – Средно | 3 – Високо | 4 – Критично

На национално ниво решението за осигуряване на лекарствени продукти за лечение на COVID-19 за нуждата на здравната система в страната бяха приети във връзка с иницирираното сключване на Рамково споразумение за съвместно възлагане на обществени поръчки при мерки за медицинско противодействие от страна на ЕК, което беше ратифицирано от Народното събрание на Република България със закон (обн., ДВ, бр. 26 от 2020 г.). Мерките за медицинско противодействие, които можеха да бъдат предмет на съвместно възлагане на обществени поръчки включваха всякакви лекарствени продукти, медицински изделия, други стоки или услуги, които имат за цел да се борят със сериозни трансгранични заплахи за здравето.

След приемането на Решение на Министерски съвет на Република България обективизирано в Протокол № 59 от 21.10.2020г. от заседанието на МС се отпуснаха необходимите финансови средства и се разреши закупуването на лекарствения продукт Veklury (INN -Remdisivir) на фармацевтичната компания Gilead Sciences Ireland UC, Ирландия. Лекарствения продукт се яви единствения към онзи момент разрешен за употреба за специфична терапия на коронавирусна инфекция (184). Закупуването стана възможно благодарение на общоевропейско споразумение за съвместно възлагане на поръчки.

След покана от страна на Европейската Комисия, Република България се присъедини към инициативата, като до сключване на договор страните не бяха обвързани със срокове и

доставка на определени количества. Първоначално разпределението на общото количество от лекарствения продукт по рамковото споразумение между страните от ЕС се планираше да се извършва въз основа на специален коефициент, като се вземат предвид препоръките на Европейския център за профилактика и контрол върху заболяванията на база население на конкретната страна. В последствие поради повишаване на производствения капацитет на фармацевтичната компания и произвеждане на по-големи количества от продукта, този механизъм отпадна и на всяка страна се доставяха бройките, които тя заявява в сключените с производителя индивидуални договори

Със стартираната през 2014 г. от Европейската комисия процедура JPA, се позволи на 36 участващи страни (държави членки на ЕС, Норвегия, Лихтенщайн, Исландия, Албания, Сърбия, Босна и Херцеговина, Черна гора, Северна Македония и Косово) да имат по-голям достъп до безопасни, ефективни и достъпни лекарства, ваксини и медицински устройства. Нашата страна беше включена в два такива последователни Рамкови договора за закупуване на лекарствения продукт Veklury. На база първия договор № SANTE/2020/C3/048 подписан между Европейската комисия и фармацевтичната компания с Притежателя на разрешението за употреба и производител Gilead Sciences Ireland UC, на 07.10.2020г., България в лицето на Министерството на здравеопазването сключи четири двустранни договора за осигуряване на следните количества от лекарствения продукт:

- Договор RD-06-317/22.10.2020 за минимално количество от 2 593 флакона;
- Договор RD-06-321/30.10.2020 – за минимално количество от 30 000 флакона (общо закупени 59 280 флакона);
- Договор RD-06-46/31.03.2021 – за минимално количество от 36 000 флакона (общо закупени 58 487 флакона);
- Договор RD-06-200/04.10.2021 – за минимално количество от 30 000 флакона (общо закупени 87 000 флакона).

Условията по рамковото споразумение на ЕС позволяваха при необходимост страната да заявява по голямо количество от лекарствения продукт от количеството залегнало в договора. Това е и причината, страната ни да закупи допълнителни количества извън уговорените в договорите, като общо бяха закупени 207 360 флакона спрямо залегналите в договорите общо 98 593 флакона или повече от два пъти повече.

Вторият, сключен с Giliad рамков договор на ЕК № HERA/2022/NP/Q001, по който Република България беше страна е сключен на 18.07.2022 г. По този рамков договор

страната ни сключи двустранен специфичен договор с компанията за закупуването на общо 43 000 флакона. Поради отслабването на пандемията в края на 2022г. към договора ни Gilead беше подписан анекс, като бяха отказани доставките за месец октомври, ноември и декември 2022г. и бяха усвоени единствено 8 000 флакона планирани за доставка през месец септември 2022г.

Примерът с България и навременната доставка на лекарствения продукт Veklury през 2020 г. показва предимствата на Споразумението за съвместно възлагане на поръчки спрямо стандартните процедури, през които преминават медицинските продукти в Европейския съюз.

Като допълнение в края на 2020г. в разгара на пандемията от страна на търговска компания беше направено значително дарение на финансов ресурс на Българския червен кръст, като условие от страна на компанията за неговото оплзотворяване беше с дарените средства да бъдат закупени лекарствени продукти за специфична терапия на Covid -19. С получения финансов ресурс по решение на МЗ и след проведена процедура по реда на ЗОП бяха закупени и дарени на лечебни заведения още 8 320 флакона от лекарствен продукт Remdisivir 100mg solution for injection.

След избухването на епидемията от COVID-19, Министерство на здравеопазването изготви и прие изменения на нормативната рамка и конкретно в *Наредба № 3 от 5.04.2019 г. за медицинските дейности извън обхвата на задължителното здравно осигуряване, за които Министерството на здравеопазването субсидира лечебни заведения, и за критериите и реда за субсидиране на лечебни заведения*, като се даде възможност държавата да субсидира многопрофилни и специализирани болници за активно лечение, както и многопрофилни и специализирани болници за активно лечение, за поддържане готовността на клиники/отделения по инфекциозни болести за оказване на медицинска помощ при епидемично разпространение на заразни болести по чл. 61, ал. 1 или 3 от Закона за здравето. Заедно с това се даде възможност и за субсидиране на лечебните заведения за поддържане на резерв от лекарствени продукти, включени в списъка по чл. 262, ал. 1 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина, необходими при лечението на заразната болест, причинила епидемичното разпространение, за преодоляване на възникнала липса или недостиг от такива продукти. Тази разпоредба обаче остана валидна единствено за лекарства включени в ПЛС т.е. лекарствени продукти разпространявани само чрез установените канали за доставка до лечебните заведения.

Разпоредбите на чл. 263 от ЗЛПХМ дават възможност, че със средства от държавния бюджет извън обхвата на задължителното здравно осигуряване да могат да се заплащат лекарствени продукти, отпускани по лекарско предписание, които не са включени в позитивния лекарствен списък, необходими за профилактика или лечение при епидемични взривове, епидемии, пандемии, както и при наличието на предполагаемо или потвърдено разпространение на химически или биологични агенти или ядрена радиация. Тази разпоредба на национално ниво даде възможност да бъдат закупени със средства от държавния бюджет и осигурена нашата здравна система със следните лекарствени продукти.

Таблица 11. Осигурени лекарствени продукти за специфична терапия на COVID-19

Наименование	Предназначение	Заповед за включване в списъка по чл. 266а, ал.2 от ЗЛПХМ
Veklury (INN Remdisivir)	Специфично лечение на пациенти нуждаещи се от допълнителен кислород	Заповед № РД-01-388/07.07.2020г.
Casirivimab and Imdevimab 120 mg/ml concentrate for solution for infusion	Лечение с моноклонални антитела на възрастни пациенти с коронавирусна болест при които не е необходим допълнителен кислород и които са с повишен риск от прогресиране на заболяването до тежка форма	Заповед № РД-01-835/13.10.2021г.
Regkirona (INN – Regdanvimab)		Заповед № РД-01-993/03.12.2021г.

Съгласно нормативната уредба за да бъде доставен до лечебните заведения за болнична помощ лекарственият продукт Veklury (INN Remdisivir), доставен на територията на Република България и осигуряван по рамково споразумение за съвместно възлагане на обществени поръчки при мерки за медицинско противодействие, и Рамков договор № SANTE/2020/C3/048, лекарствения продукт трябваше да бъде включен в списъка по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина. Това стана със издадена от министъра на здравеопазването заповед на 07.07.2020 г. Освен това на 13.10.2021 г. със заповед на министъра на здравеопазването на основание чл. 10 от ЗЛПХМ се разреши и лечението с лекарствения продукт Casirivimab and Imdevimab

120 mg/mL concentrate for solution for infusion за срока на действие на извънредната епидемична обстановка или до получаване на централизирано разрешение за употреба, издадено от Европейската комисия, ако то настъпи преди края на извънредната епидемична обстановка.

Лекарственият продукт Regkirona 60 mg/ml concentrate for solution for infusion 16 ml, 1 vial (INN Regdanvimab) се достави на територията на Република България и осигури от местен търговец на едро с лекарствени продукти по договор на Министерство на здравеопазването от 06.12.2021 г. Той също също беше включен в списъка по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина.

В нашата страна процеса по доставка на RDV се извърши в съответствие с описаните условия в Рамковия договор. Тези доставки се изпълняваха изцяло от изпълнителя по договора или определен от него доставчик на услуги до местата, които страната ни беше заявила за точка на доставка при писмено връчените заявки за изпълнение по всеки конкретно сключен договор. В България, получаващият субект, посочен от възлагащия орган в случая МЗ беше търговското дружество БУЛ БИО – НЦЗПБ ЕООД. Той е държавно търговско дружество, което притежава валидно разрешение за търговия на едро с лекарствени продукти. Изпълнителят по договора (фармацевтичната компания Giliad Pharmaceuticals) се задължи да информира възлагащия орган случая МЗ за всяка адаптация, която прави към изискванията за качество, която може да е необходима в контекста на договорените по веригата на доставки условия.

Конкретното разпределение и подsigуряването на лечебните заведения за болнична помощ осъществяващи специфична терапия с лекарствените продукти за специфична терапия на коронавирусна инфекция се осъществиха на база на издадени от министъра на здравеопазването заповеди, с които се утвърдиха „Указания за осигуряване, отчетност и контрол на разходването на трите лекарствени продукта, предназначени за лечение на коронавирусна инфекция COVID-19“.

Таблица 12. Указания за осигуряване, отчетност и контрол на осигурените лекарствени продукти за лечение на COVID-19.

Лекарствен продукт	Заповед	Съдържание
Veklury (INN Remdesivir)	Заповед № РД-01-27/29.10.2020г., изм. и допълнена със Заповед № РД-01-603/19.07.2021г. Заповед № РД-01-858/20.10.2021г. Заповед № РД-01-869/26.10.2021г. Заповед № РД-01-137/10.03.2023г.	Указания за осигуряване отчетност и контрол на разходването на лекарствения продукт Veklury (INN Remdesivir), който включва - Ред за предписване - Алгоритъм за осигуряване отчетност и контрол
Casirivimab and Imdevimab 120 mg/ml concentrate for solution for infusion	Заповед № РД-01-887/29.10.2021г., изм. и допълнена със Заповед № РД-01-139/10.03.2023г.	Критерии за назначаване на лечение Указания за осигуряване отчетност и контрол на разходването на лекарствения продукт Casirivimab-Imdevimab (REGN-COV2)
Regkirona (INN – Regdanvimab)	Заповед № РД-01-1006/08.12.2021г., изм. и допълнена със Заповед № РД-01-76/08.02.2022г. Заповед № РД-01-452/21.09.2022г. Заповед № РД-01-138/10.03.2023г.	Указания за осигуряване отчетност и контрол на разходването на лекарствения продукт Veklury (INN Remdesivir), който включва - Ред за предписване - Алгоритъм за осигуряване отчетност и контрол

Предписването на необходимите количества от лекарствените продукти Veklury (INN Remdesivir), Casirivimab и Imdevimab 120 mg/mL concentrate for solution for infusion и Regkirona 60 mg/ml concentrate for solution for infusion 16 ml, 1 vial (INN Regdanvimab) се извършваше от определена комисия от трима лекари от съответното лечебно заведение за болнична помощ, определени от ръководителя на лечебното заведение по реда на Наредба № 10 от 17.11.2011 г. Лечебните заведения периодично предоставяха информация на съответната регионална здравна инспекция на изразходваните през предходната календарна седмица количества от съответните лекарствени продукти и за необходимите и изразходваните количества от съответните лекарствени продукти през изминалата седмица. Регионалните здравни инспекции координираха дейностите по обобщаване на заявените количества, разпределяне на одобрените количества и приемане на отчетените изразходвани количества от разрешените за употреба лекарствени продукти. Министерството на здравеопазването извършваше седмичното разпределение на лекарствените продукти и при възникнала спешна необходимост доставяше извънредно или

преразпределяше количества от лекарствата между лечебните заведения.

По своята управленска същност логистичния процес свързан с доставката на лекарствените продукти за лечение на коронавирусна инфекция след получаването им в централния склад за доставки в Бул Био-НЦЗПБ бе изцяло организиран на национално ниво от Министерство на здравеопазването, а практически беше реализиран от Регионалните здравни инспекции по места. Реализирането му изискваше постоянна координация между лечебните заведения за болнична помощ, Регионалните здравни инспекции, Бул Био-НЦЗПБ и МЗ. Ежеседмично в Министерство на здравеопазването беше извършвано седмично разпределение на база на получените чрез РЗИ заявки за необходимите количества за периода, като след анализ и съпоставка с броя ново хоспитализирани пациенти с COVID-19. То се изпращаше на съответната РЗИ по места, както и Бул Био НЦЗПБ в ролята му на централен склад за съхранение на лекарствените продукти. След получаването на съответното разпределение всяко РЗИ самостоятелно организираше транспорта на лекарствения продукт от централния склад до аптеката на съответното лечебно заведение за болнична помощ. В преобладаващия случай това се извършваше със специализиран автомобилен транспорт от ресурса на РЗИ и се осъществяваше в рамките на един ден. За документиране на доставките при тяхното осъществяване от РЗИ се изготвяше тристранен приемно-предавателен протокол по образец утвърден от МЗ, който включваше Бул Био НЦЗПБ, съответната регионална здравна инспекция и съответните лечебни заведения за болнична помощ намиращи се нейния териториален обхват които се явяваха и крайни получатели на лекарствените продукти.



Фигура 19. Алгоритъм за осигуряване на лекарствения продукт, отчетност и контрол на разходването

Логистична верига на лекарствоснабдяване до болниците в България

Настоящата логистична верига в България е децентрализирана и пазарно-ориентирана: множество производители и вносители доставят чрез мрежа от независими дистрибутори към много на брой болнични аптеки. Този модел предоставя известна гъвкавост и конкуренция между дистрибуторите – болниците могат да избират оферти от различни фирми, а дистрибуторите от своя страна се конкурират за договори с болничните лечебни заведения. Същевременно обаче този подход изисква строга регулация и координация, за да се гарантира, че пациентите в цялата страна получават навременен достъп до необходимите лекарствени продукти на справедливи цени. Лекарствата за болничните заведения обикновено преминават през следните етапи на дистрибуция: производител или вносител → търговец на едро (дистрибутор) → болнична аптека → пациент (в рамките на болницата). В началото на веригата стои производителят на лекарствения продукт или притежателят на разрешението за употреба (ПРУ). Ако лекарствен продукт не се произвежда в страната, ролята на ПРУ може да се изпълнява от вносител, който има разрешение да пуска продукта на българския пазар (185). ПРУ избира и упълномощава определени лицензирани търговци на едро (дистрибутори) да разпространяват неговия продукт на българския пазар. Това означава, че фармацевтичните компании или техните представители определят кои дистрибутори могат да доставят лекарствата им до аптеки и болници, а националните органи като МЗ, НЗОК, ИАЛ няма правомощия да се намесва в този избор.

Търговците на едро с лекарствени продукти (дистрибутори) са посредниците, които осигуряват физическото придвижване на лекарствата от производителя/вносителя към отделните лечебни заведения. Тези дистрибутори трябва да притежават лиценз за търговия на едро, издаден от Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ), и да спазват изискванията на Добрата дистрибуторска практика (GDP). ИАЛ, като национален регулаторен орган, контролира дейността на дистрибуторите: тя издава и отнема лицензи, извършва проверки на складови бази, следи за спазването на нормативните изисквания и гарантира качеството и проследимостта на лекарствата по веригата (186). В последните години ИАЛ прилага и общностните политики на ЕС за верификация на лекарствени продуктите – всички участници в законната верига на доставка са задължени да проверяват автентичността на лекарствата чрез специалните маркировки срещу фалшификации (187). Това включва и болничните аптеки, които сканират кода на всяка опаковка, за да се уверят,

че е оригинална, не е фалшифицирана и не е изтеглена от пазара.

Болничните аптеки са крайната точка на дистрибуцията преди лекарството да достигне пациента. Всяко лечебно заведение за болнична помощ (болница) трябва да разполага с болнична аптека или договор с такава, съгласно изискванията на Закона за лечебните заведения. Болничната аптека се снабдява с лекарствени продукти единствено от лицензирани търговци на едро. Тя не може да купува директно от други болници или от частни аптеки, нито посредством други канали. Фармацевтите в болничната аптека отговарят за съхранението при подходящи условия (температура, влажност), водят документация за получените партиди и изписаните количества, и осигуряват навременното предоставяне на лекарствата към отделенията и пациентите. Също така болничните аптеки участват във вътрешния контрол на разходите и отчитат употребата на скъпите лекарства пред финансиращите институции.

Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) е ключов участник, макар и индиректно, тъй като финансира голяма част, но не всички от лекарствени продуктите, използвани в болниците. НЗОК договаря с болниците определени клинични пътеки и лекарства, които ще бъдат покрити от бюджета на здравето осигуряване. За част от лекарствата (особено онкологични, редки заболявания, имунопрепарати и др.) НЗОК заплаща директно на лечебните заведения въз основа на отчетени от лечебните заведения за болнична помощ количества за конкретните пациенти. Важен детайл е, че НЗОК заплаща даден лекарствен продукт до определена пределна цена, утвърдена от специализирания орган – Националният съвет по цени и реимбурсиране (НСЦРЛП), който е органа натоварен с ценообразуването на лекарствата в България. Законът изисква никое лекарство, платено с публични средства, да не бъде закупено на цена по-висока от утвърдената пределна цена или референтната стойност. Това трябва да осигури контрол върху разходите и да предотврати нелоялните практики.

Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ), освен контрола върху дистрибуторите, отговаря и за надзора на безопасността на лекарствата (фармаковижиланс), за разрешаването на извънреден внос или употреба на нерегистрирани лекарства при необходимост (например чрез специален режим по *Наредба № 10 от 17 ноември 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти, лекарствени продукти, прилагани извън условията на разрешението за употреба, и лекарствени продукти за състрадателна употреба, както и за условията и*

реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина, както и за координация при изтегляне на партии от лекарствени продукти показали отклонения от изискванията за качество и безопасност. В контекста на дистрибуцията, ИАЛ поддържа актуален регистър на лекарствата в недостиг (генериран от СЕСПА) и може чрез него да прилага механизми за ограничаване на износа (реекспорта) на определени продукти, когато на вътрешния пазар има недостиг. По този начин Агенцията се стреми да предотврати кризисни ситуации, при които паралелната търговия (изнасяне на лекарства към други страни заради по-високи цени там) изчерпва наличностите в българските болници.

Нормативна уредба на процеса по дистрибуция

Организацията и управлението на веригата на доставки на лекарствени продукти за е ключов елемент от функционирането на здравната система в условията на пандемия. Осигуряването на навременен, равнопоставен и устойчив достъп до специфична терапия изисква координирано взаимодействие между нормативната рамка, институционалните механизми и логистичните структури. Законодателството в страната, уреждащо доставката и снабдяването с лекарства в болничната помощ, е обширно и хармонизирано с европейските изисквания.




Фигура 20. Нормативна и организационна рамка на дистрибуцията на лекарствени продукти за лечение на COVID-19 в България

Ключов нормативен акт е Законът за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ), който регламентира изискванията към всички участници във веригата – от производство и внос, през търговия на едро и дребно, до употребата в лечебните заведения. ЗЛПХМ определя условията за издаване на разрешения за търговия на едро дребно, задълженията на дистрибуторите (проследимост на партидите, спазване на условията на съхранение, водене на записи за доставки и пр.), както и забраните – например препродажба на лекарства от аптеки обратно към търговци и други практики, които биха нарушили легалната верига на доставки и нейния контрол. В закона се включват и мерки срещу навлизането на фалшиви лекарства във веригата на доставки, като ясното задължение всеки участник (производител, дистрибутор, болнична аптека) да проверява уникалните идентификатори (2D баркодове) на опаковките, в изпълнение на делегиран Регламент (ЕС) 2016/161 за предотвратяване на навлизането на фалшифицирани продукти.

Пример за опаковка на лекарствен продукт с нанесени показатели за безопасност – двуизмерен баркод (2D Data Matrix код) и средство срещу подправяне

2D Data Matrix код

Кодът се сканира при проверка (верификация) и отписване от системата на лекарствените продукти с нанесени показатели за безопасност



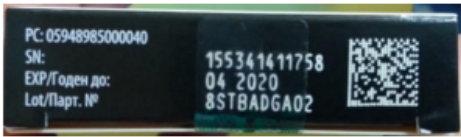
Формат, четим от хората

Код на продукта
Партиден номер
Срок на годност
Сериен номер

Средство срещу подправяне

Могат да се използват различни видове средства срещу подправяне

Възможно е показателите за безопасност да бъдат нанесени на тъмен фон. В тези случаи е необходимо да се направят настройки на скенера за разпознаване на този формат.



Фигура 21. Инструкции за управление на сигнали при верификация и отписване на лекарствата (188)

Друг важен административен акт в сферата на лекарственоснабдяването има отношение към доставките на лекарства до лечебните заведения за болнична помощ е Законът за обществените поръчки (ЗОП), който определя правилата за закупуване на стоки и услуги с публични средства. До 2016 г. всички държавни и общински болници бяха длъжни да провеждат открити тръжни процедури (обществени поръчки) за доставка на лекарства. През 2016 г. настъпи законодателна промяна, с която частните болници бяха изключени от задължението да правят обществени търгове за лекарства които използват, независимо, че разходите за тях в впоследствие се покриват от НЗОК. Това доведе до ситуация, в която едно и също лекарство се закупува от държавни лечебни заведения и частни лечебни заведения на цена различаваща се една от друга в пъти. Европейската комисия възприе тази разлика като нарушение на правилата и изпрати запитвания към България за несъответствие със съотносимите към въпроса европейски директиви. В резултат законодателството бе коригирано, като отново се постави таван на заплащането от страна на публичния фонд на този тип лекарства, като се върви към уеднаквяване на правилата – всички лечебни заведения, независимо от собствеността си да осигуряват прозрачност и равнопоставеност при закупуването на лекарствени продукти, особено когато използват публични средства.

Други специализирани подзаконови нормативни актове, които допълват законодателството в тази сфера са *Наредба № 10 от 2009 г. за условията, реда, механизма и критериите за заплащане от Националната здравноосигурителна каса на лекарствени продукти, медицински изделия и на диетични храни за специални медицински цели и на помощни средства, приспособления, съоръжения и медицински изделия за хората с увреждания, договаряне на отстъпки и възстановяване на превишените средства при прилагане на механизъм, гарантиращ предвидимост и устойчивост на бюджета на НЗОК.*

Съгласно ЗЗО пък лекарите и лекарите по дентална медицина, работещи в лечебните заведения - изпълнители на медицинска помощ, предписват при спазване на утвърдените фармако-терапевтични ръководства на задължително осигурените лица за напълно или частично заплащане от НЗОК на лекарствени продукти включени в Приложение № 2 на ПЛС, които се използват за лечение на злокачествени заболявания, както и лекарствени продукти при животозастрашаващи кръвоизливи и спешни оперативни и инвазивни интервенции при пациенти с коагулопатии - в условията на болничната медицинска помощ. Актуалния списък с тези лекарствени продукти които се заплащат изцяло от НЗОК се

публикува два пъти месечно на официалната страница на институцията

Наредба № 10 от 17 ноември 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в република България лекарствени продукти, лекарствени продукти, прилагани извън условията на разрешението за употреба, и лекарствени продукти за състрадателна употреба, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 от закона за лекарствените продукти в хуманната медицина пък регламентира лечението с неразрешени за употреба в България лекарствени продукти – механизъм, чрез който при липса на алтернатива пациент може да получи лекарство, което няма разрешение за употреба или има такова, но не се предлага у нас т.к. няма формирана цена. Лечението с такъв тип лекарства се осъществява чрез специален внос, за който се издава разрешение от ИАЛ на конкретен търговец на едро. Издаването на такова разрешение изразяващо се в съгласуване на издаден от Комисия от трима лекари в съответното лечебно заведение протокол, се отнася за неразрешен лекарствен продукт или такъв, който е разрешен за употреба но не се предлага в нашата страна (няма формирана цена). Задължително условие за вноса на такъв тип лекарствени продукти, които са разрешени, но не се предлагат на нашия фармацевтичен пазар е те да са включени в списъка по чл.266а от ЗЛПХМ. Тази процедура е важна и също включва строга последователност и съгласуваност между отделните субекти. Болницата подава в МЗ заявление с обосновка за включването на конкретния лекарствен продукт в Списъка по чл.266а от ЗЛПХМ, съответния екпертен медицински съвет и ИАЛ дават положително стъновище и едва след това продукта се включва в посочения списък от Министъра на здравеопазването с нарочна заповед, което прави възможно доставянето му да лечебните заведения за болнична помощ. В определени случаи и за определен кръг пациенти НЗОК или МЗ могат да финансират закупуването на някои от тези лекарства по реда на *НАРЕДБА № 2 от 27 март 2019 г. а медицинските и други услуги по чл. 82, ал. 1а и 3 от Закона за здравето и за реда и условията за тяхното одобряване, ползване и заплащане.*

Наредба № 34 от 25 ноември 2005 г. за реда за заплащане от републиканския бюджет на лечение на български граждани за заболявания, които са извън обхвата на задължителното здравно осигуряване, регламентира осигуряването на достъп до специфични лекарствени продукти. Тя създава нормативна рамка за финансиране от републиканския бюджет на лечение на български граждани за заболявания, които остават

извън обхвата на задължителното здравно осигуряване, като по този начин осигурява достъп до специфични, често скъпоструващи лекарствени продукти. Чрез централизирана организация на процесите по осигуряването на лекарствените продукти от планирането и обществените поръчки до доставката и разпределението им към лечебните заведения – Министерството на здравеопазването изпълнява ключова роля на координатор и контролен орган, което позволява по-висока степен на проследяемост, стандартизация и управление на публичния ресурс. Особено съществено значение на наредбата се проявява в контекста на необходимостта от бърза държавна намеса при специфични здравни нужди, включително при епидемии, извънредни ситуации или навлизане на нови терапевтични възможности. Наличието на централизирано финансиране и ясно разписани процедури дава възможност за ускорено вземане на решения, бързо осигуряване на необходимите количества лекарствени продукти и равнопоставено разпределение между лечебните заведения. В този смисъл Наредба № 34 функционира като гъвкав инструмент на лекарствената политика, който допълва осигурителния модел и позволява адаптивност на системата спрямо динамично променящата се здравна среда.

Като цяло, нормативната уредба на лекарствоснабдяването за болниците в България се характеризира със стремеж към баланс между достъпност, контрол на разходите и гарантиране на качеството. От една страна, законите и наредбите поставят рамки, които да осигурят, че публичния ресурс се харчи целесъобразно (чрез изисквания за обществени поръчки, пределни цени, позитивен списък). От друга страна, регулациите адресират сигурността на доставките – чрез лицензионен режим за търговците на едро, изисквания за качествени практики на съхранение и дистрибуция, и мерки срещу фалшифицирани или изнесени лекарства. Нова европейска инициатива допълнително акцентира върху устойчивостта на веригата: предложен е “Акт за критично важните лекарства” на ЕС, който би трябвало да задължи държавите членки да отчитат стабилността на веригата на доставки при възлагане на обществени поръчки за лекарства от стратегическо значение. Това означава, че при избор на доставчици ще се гледа не само цената, но и надеждността – наличие на планове за непрекъсваемост на доставките, разнообразие на източниците, поддържане на запаси и др. Тази европейска политика е реакция на уроците от COVID-19 пандемията и честите напоследък дефицити на основни лекарствени продукти, и вероятно ще доведе до промени и в българските правила, така че системата да стане по-устойчива на сътресения.

Централизиран модел на дистрибуция: предимства и недостатъци

Съществуващият модел на дистрибуция на лекарствените продукти до лечебните заведения в България е децентрализиран – множество дистрибутори снабдяват болниците поотделно. Алтернативен подход е централизирана логистична система, при която всички (или повечето) доставки за болничните заведения се осъществяват чрез единен дистрибуционен център или централен склад. Това означава, че вместо всяка болница да поръчва и получава лекарства от различни търговци, един централен склад (най-често държавно управляван или опериран от избран оператор) да поеме функциите по складиране и разпределение на лекарствени продукти към болниците из цялата страна.

Централизираният модел на дистрибуция и логистика има някои потенциални предимства спрямо децентрализирания, като най-съществените се изразяват в следните характеристики:

- По-добър контрол на наличностите и по-малко недостиг: В централизираната система наличностите на ключови лекарства могат да се управляват на национално ниво. Централният склад би могъл да вижда в реално време запасите и потреблението във всички региони, което позволява по-добро планиране – например предварително увеличаване на доставките при очакван грипен сезон или преразпределяне на количества между областите при локализиран недостиг. Това “споделяне на ресурсите” е трудно при фрагментирана система на доставки, където всяка болница държи собствен ограничен запас. Централният склад би могъл да поддържа и държавен резерв от критични лекарства, който да освобождава при извънредни ситуации, без да се налага паническо търсене от други канали на доставка.
- Ефективност и професионално управление: Управлението на една голяма складова база с модерен софтуер за управление на запасите и автоматизирани системи за съхранение може да бъде по-ефективно от множеството малки складове в отделните лечебни заведения. Централизираният склад може да внедри съвременни технологии – роботизирано складиране, автоматични заявки при достигане на минимални количества, проследяване на партидите и сроковете на годност с които да минимизира човешките грешки и да ускори изпълнението на

поръчките. Това би намалило риска от възможността да изтече срока на годност на скъпоструващи лекарства неизползвани в някое лечебно заведение. При централен склад старите партии могат своевременно да се преразпределят към места с по-висока консумация, за да бъдат употребени навреме, което ще предотврати тяхното бракуване и унищожаване.

- Икономии от мащаба и по-ниски цени: Централизираната система позволява обединяване на заявките на всички болници и провеждане на големи обществени поръчки или търгове за огромни обеми лекарства. Това увеличава покупателната способност на държавата (типичен моносоничен ефект) който може да доведе до значително по-ниски цени от производителите. Опитът показва, че когато Министерството на здравеопазването през 2019 г. организира национален електронен търг за общо снабдяване, всички болници получиха доставки на най-ниската постигната цена за страната. Централно договорените цени елиминират разликите между отделните лечебни заведения – малката общинска болница заплащаше същата ниска цена като голяма университетска, което е по-справедливо и щади бюджета на както на лечебните заведения така и на НЗОК.

- Стандартизация и прозрачност: Единната система въвежда унифицирани процедури за поръчка, доставка и разплащане. Чрез централен електронен портал болниците могат да подават заявките си, които се изпълняват от централния склад. Това улеснява проследяването на целия процес и намалява възможностите за нерегламентирани практики. Например, би било по-трудно лекарство да бъде препродавано няколко пъти между различни фирми с цел завишаване на цената – проблем, наблюдаван при децентрализирания модел. Централизацията ограничава междинните стъпки: лекарствения продукт отива директно от производителя (или основния доставчик) в държавния склад и оттам – към болниците, без поредица от препродажби между посредници.

По-силната позиция на държавата, като централизирана структура, има по-голям контрол в кризисни и извънредни ситуации свързани с пандемия, война или друго извънредно събитие което може да окаже съществен ефект върху общественото здравеопазване. В случай на глобален недостиг, централизираният механизъм може директно да договаря доставки с производители или чрез междудържавни споразумения, вместо всяка болница да е оставена сама да търси и осигурява наличности. Също така, при

централизирано договаряне може да се поставят изисквания към доставчиците за поддържане на минимални запаси или алтернативни източници (както ЕС планира да изиска), които малка болница не би могла да наложи сама.

Наред с изложените предимства на централизирания модел на дистрибуция при него се наблюдават и редица възможни недостатъци и рискове на централизираната логистика:

- **Single Point of Failure (SPOF):** Концентрирането на доставките през един център създава зависимост от едно единствено звено от веригата на лекарстворазпространението. Ако поради някаква причина централният склад не функционира (технически срив на системата, пожар или авария в склада, умишлен саботаж), това може мигновено да парализира снабдяването на всички болници. Децентрализираната система има механизми на дублиране – множество независими канали, така че ако един дистрибутор срещне затруднения, друг може да запълни празнината. При централната система тази гъвкавост намалява. Концентрирането на всички лекарства на едно място увеличава рисковете, тъй като неизбежно възниква въпросът как системата ще реагира при спешна нужда от определен лекарствен продукт. Например, ако всички доставки идват от гр. София и внезапно пътищата са блокирани от бедствие, болниците в страната може да останат откъснати и в невъзможност да осигурят необходимите им лекарства.

- **Липса на гъвкавост и забавяне на доставките:** При децентрализирания модел много болници разполагат с локални складови наличности за няколко дни напред и могат директно да се снабдят от регионални дистрибутори в рамките на часове при спешна нужда. При централен склад болницата трябва да заяви към центъра и да изчака доставката от него. Дори при оптимална организация, транспортирането от един център до лечебните заведения във всички райони на страната може да отнеме повече време (напр. 24–48 часа), особено за отдалечени райони. Това налага прецизно логистично планиране и поддържане на регионални филиали или транспортни хъбове. Ако тези локални хъбове липсват, се рискува забавяне в осигуряването на при спешна необходимост от лекарства или консумативи.

- **Ограничена конкуренция и риск от корупция:** Централизацията на доставките може да доведе до възлагане на солидни договори на ограничен брой доставчици (а дори и на един основен оператор). Предвид големите мащаби това крие риск от корупционни практики – една обществена поръчка за стотици милиони левове може да привлече корпоративни интереси и лобизъм. Ако контролът на високото ниво не е ефективен, вместо

много малки “местни” корупционни риска, ще се наблюдава един голям. Риска от изместване от пазара на малките дистрибуторски фирми и оставянето само на няколко големи играчи дългосрочно може да доведе до зависимост на системата от тях и евентуално повишение на цените (при липса на ефективна конкуренция).

- **Инерция и бюрокрация:** Големите централизиранни структури много често са тромави и трудноадаптивни. Решенията обикновено преминават през много нива на одобрение, а нововъведенията – през различни административни процедури. В динамична сфера като лекарствоснабдяването, това може да затрудни бързото въвеждане на нови лекарства или допълнителни доставки по специфични програми. Например, ако възникне нужда от нов иновативен лекарствен продукт не включен в централизиран договор, лечебно заведение в децентрализирана система би могла сама да инициира процедура и да го закупи, докато в централизирана – ще чака централният орган за доставки да анексира договора или да сключи нов за да го достави. Това лишава болниците от известна автономия да реагират на специфичните нужди на пациентите си. Затова централизираният модел трябва да предвиди гъвкави изключения и механизми за спешни индивидуални доставки – иначе рискува да забави иновациите и персонализираната грижа.

- **Съпротива от засегнати страни:** Практиката в България показва, че опитите за централизация често срещат правни препятствия. Обявени централизиранни търгове, които са провеждани бяха обжалвани от различни дистрибутори и блокирани, тъй като бяха засегнати редица финансовите интереси. Преминаването към централизирано договаряне на доставките среща сходна съпротива – дистрибуторските фирми лобират срещу тази промяна, страхувайки се от загуба на бизнес, което води до забавяне на процедурите и съдебни спорове, които отлагат внедряването на такъв модел.

Централизирано и децентрализирано снабдяване при извънредни ситуации

Извънредните ситуации в областта на общественото здраве – като пандемии, природни бедствия или военни конфликти – са най-тежкото изпитание за всяка логистична система. Те могат да причинят внезапен скок в търсенето на определени лекарства, прекъсвания във веригите на доставки и затруднения в транспорта и логистиката. По долу е представено кратко съпоставяне на централизираният и децентрализираният модел при

извънредни условия:

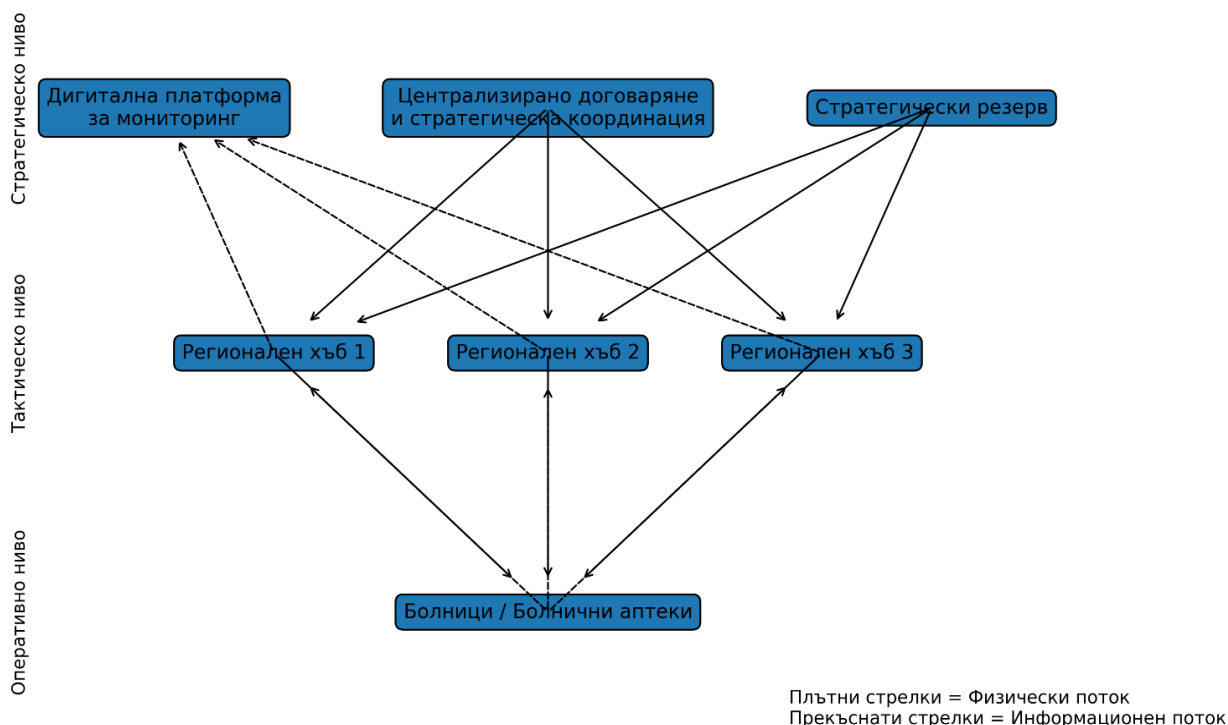
- **Пандемии:** В началото на пандемията COVID-19 през 2020 г. много държави, включително България, се изправиха пред недостиг на лекарства (например анестетици, антибиотици), лични предпазни средства и консумативи. При децентрализиран модел, отделните болници самостоятелно се опитваха да набавят нужните продукти, което доведе до хаотична конкуренция помежду им и неравномерно разпределение и често срещана спекула в цените. Впоследствие държавата централизира доставките на някои ключови позиции (лекарства, кислород, ваксини срещу както и някои лекарствени продукти за специфична терапия на COVID, споменати в направения обзор). Всички тези лекарства и консумативи се разпределяха централизирано от МЗ с помощта на логистиката на РЗИ. Това показва, че централизираният подход в криза улеснява координацията – един щаб оценява потребностите на национално ниво и насочва ресурсите там, където са най-нужни. Централния склад при пандемия разпределя и насочва конкретните критични лекарства и консумативи пропорционално на броя заболели във всяка област, вместо една болница да натрупа запас, а друга да няма количества. От друга страна, ако централната структура не е добре подготвена, тя самата може да се превърне в критична фактор. При хипотетичен сценарий при който пандемия причинява 10-кратно нарастване на потреблението на едно дадено лекарство, ако централният склад няма изграден бърз механизъм за снабдяване или достатъчен запас, цялата страна ще изпита недостиг едновременно. При децентрализирана система може някои болници да организират алтернативни канали на доставка (напр. директен внос, дарения и др.), докато централизираното снабдяване е значително по-трудно и трудно адаптивно. Всичко това показва че централизираният модел в криза може да бъде значително предимство само ако е добре планиран и организиран, включително и с наличието на стратегически резерви, възможности за сключване на договори за спешни доставки и добре разработени логистични канали.
- **Природни бедствия:** Земетресения, наводнения или тежки метеорологични условия могат да нарушат транспортните връзки и да откъснат цели региони от страната за дни. При децентрализираната система, всяка болница разчита на няколко дистрибутор, повечето от които притежават регионални структури и складове. При централизираните доставки от един склад, при една такава ситуация на затруднена

логистика ситуацията се обръща, което нарушава работата на структурата, т.к. лечебните заведения обикновено не поддържат държат големи собствени наличности в своите аптеки и разчитат на бързи доставки. Ако бедствието прекъсне пътищата между централния склад и засегнатия район, болниците там могат бързо да изчерпят наличните количества лекарства. Решението в такъв случай би било да се поддържа мрежа от няколко регионални склада и мобилни логистични екипи за аварийни ситуации. Като пример за специфична централизация модела може да включва няколко стратегически под-склада, разпределени на териториален принцип, които да поддържат достатъчни количества лекарствени продукти, които могат да подсигурят лечебните заведения за определен период, ако основният склад е недостъпен. Това само по себе си представлява хибридна система на снабдяване, която се явява устойчив модел съчетавайки пълна централизация и регионална децентрализация.

- **Военни конфликти:** При сценарий на военен конфликт логистиката на медицински доставки става част от националната сигурност. Централизирания склад може да се превърне в уязвима мишена – унищожаването или блокирането на която би поставило здравната система в изключително трудна ситуация. Исторически, моделите показват че държавите във военно време децентрализират запасите си в различни складове, разпределяйки резерви на различни локации, за да не бъде възпрепятствано прекратяването на снабдяването при целенасочена атака срещу такъв обект. При съвременните конфликти дори една кибератака може да парализира логистиката и постави под заплаха здравната система. Това налага да се обмислят всички механизми на защитата на медицинската верига на доставки, като се минимизират всички рискове пред които една извънредна ситуация може да я постави. От друга страна, централизираното управление на информацията (какви са нуждите, къде има ранени, къде са лекарствени продуктите) е изключително ценно във военно време, за да се планират правилно ресурсите и да се избегне създаването на хаос в доставките. Следователно, може да се заключи, че комбинация от централизирано планиране и децентрализирано физическо разпределение на запаси, подсигурено от сигурна комуникационна верига е оптималната комбинация при екстремни сценарии.

Хибриден модел на снабдяване при извънредни ситуации

В условията на извънредни ситуации ефективното управление на логистичните вериги за лекарствени продукти изисква баланс между централизирана координация и децентрализирана оперативна гъвкавост. В този контекст се предлага концептуален хибриден модел на снабдяване, който интегрира стратегическо национално планиране с регионално разпределение на ресурсите.



Фигура 22. Концептуален хибриден модел на доставка на лекарствени продукти до лечебните заведения.

Предложеният концептуален хибриден модел на логистика на лекарствени продукти е структуриран в три взаимосвързани управленски нива – стратегическо, тактическо и оперативно – които интегрират централизираното стратегическо управление на ресурсите с децентрализираното оперативно разпределение на лекарствените продукти.

На стратегическо ниво функционира централен координационен орган, който изпълнява ключови функции, свързани с управлението на системата на национално равнище. Неговите основни задачи включват централизираното договаряне на лекарствени продукти чрез национални процедури за обществени поръчки, управлението на националния стратегически резерв и координацията на доставките при извънредни

ситуации. Важен елемент на това ниво е интегрираната дигитална платформа за мониторинг, която осигурява централизирано наблюдение на наличностите в системата. Платформата представлява информационна инфраструктура, която събира в реално време данни за наличности, потребление и прогнозни потребности на лечебните заведения. Чрез тази система се осъществява централизирано управление на информацията, което позволява ранно идентифициране на потенциални дефицити и своевременно предприемане на корективни действия.

На тактическо ниво моделът се реализира чрез мрежа от регионални логистични хъбове, които функционират като междинни дистрибуционни центрове между националната система и лечебните заведения. Тези структури изпълняват ключова роля в управлението на физическите логистични потоци, като осигуряват съхранение на оперативни запаси, регионално разпределение на лекарствените продукти и координация на доставките към лечебните заведения. Освен това регионалните хъбове участват в механизми за преразпределение на ресурси при възникване на недостиг в отделни части на системата. Мрежовата структура от няколко регионални центъра повишава устойчивостта на логистичната система чрез диверсификация на инфраструктурата и намаляване на риска от SPOF, характерен за силно централизираните логистични модели.

На оперативно ниво се намират болничните аптеки и лечебните заведения, които представляват крайната точка на логистичната верига и непосредственият интерфейс между системата на снабдяване и пациента. На това ниво се осъществява приемането, съхранението и управлението на болничните запаси от лекарствени продукти, както и тяхното предоставяне за терапевтични нужди. Съществена функция на оперативното ниво е и подаването на информация за наличности и потребление към регионалните логистични центрове и националната система за мониторинг, което осигурява непрекъснат информационен поток в рамките на цялата система.

Функционирането на хибридният модел се основава на взаимодействието между два основни типа потоци – физически и информационен. Физическият поток отразява движението на лекарствените продукти по логистичната верига – от централното договаряне и стратегическия резерв към регионалните логистични хъбове, а оттам към болничните аптеки и пациентите. Тази архитектура позволява ефективно разпределение на лекарствените продукти и поддържане на оперативни запаси на регионално ниво, което намалява риска от локални дефицити.

Информационният поток се движи в обратна посока и включва обмен на данни между болничните аптеки, регионалните логистични центрове и националната дигитална платформа за мониторинг. Чрез този механизъм се събират данни за текущите наличности, нивата на потребление, прогнозните потребности и сигналите за потенциален недостиг на лекарствени продукти. Тази информационна архитектура създава условия за динамично управление на запасите и оптимизиране на логистичните решения в реално време.

Важен компонент на модела е и механизмът за управление на кризи, който се активира при извънредни ситуации като пандемии, природни бедствия или прекъсване на международните вериги на доставки. В такива случаи системата позволява освобождаване на количества от стратегическите резерви, пренасочване на доставки между регионалните логистични хъбове и приоритизация на лечебните заведения според степента на медицинска необходимост. По този начин хибридният модел съчетава икономическата ефективност на централизираното договаряне с оперативната гъвкавост и устойчивостта на децентрализираната логистична инфраструктура, което го прави подходящ за управление на снабдяването както при нормални условия, така и при кризисни сценарии.

В обобщение, хибридният модел на снабдяване обещава икономическа ефективност и по-добро управление на ресурсите при кризи. Подобна реформа би изисквала солидна предварителна подготовка: изграждане на модерна складова инфраструктура, информационна система, обезпечаване на транспортната мрежа (вкл. резервни планове), ясно законово покритие и не на последно място – политическа воля и консенсус между заинтересованите в сектора страни.

ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Настоящото обсъждане има за цел да интерпретира получените резултати в контекста на формулираната цел на изследването, а именно анализ на организацията и управлението на веригата на доставки на лекарствени продукти за специфично лечение на COVID-19 в лечебните заведения за болнична помощ в България. Чрез съпоставяне на резултатите от отделните аналитични направления – терапевтични подходи, употреба на Remdesivir, приложение на моноклонални антитела, логистични механизми и смъртност – се търси цялостна оценка на ефективността на системата и ролята на институционалната координация.

Резултатите от прегледа на терапевтичните подходи показват динамично развитие на клиничните практики в условията на научна неопределеност, като постепенното утвърждаване на антивирусната терапия, в частност Remdesivir, и на моноклонални антитела създават предпоставки за стандартизиране на лечението. Този процес е пряко зависим от наличието на ефективна логистична система, способна да осигури навременен достъп до терапиите в достатъчни количества.

Анализът на употребата на Remdesivir разкрива съществени регионални различия както в степента на приложение на лекарствения продукт, така и в съпоставимите показатели за леталитет. Наблюдаваните вариации не могат да бъдат обяснени единствено с клинични фактори, а предполагат влияние на организационни и логистични особености, включително своевременност на доставките, начин на разпределение и практики на приложение. Данните показват, че по-ниските нива на леталитет кореспондират с по-ранно и по-рационално приложение на терапията, което е в съответствие с публикуваните клинични доказателства.

Резултатите от анализа на логистичната верига потвърждават, че съществуващият модел, макар и базиран на пазарни механизми, е бил успешно адаптиран в условията на пандемия чрез централизирани елементи на планиране и разпределение. Включването на Министерството на здравеопазването, като ключов координатор и използването на механизми като съвместни обществени поръчки на ниво ЕС, позволиха осигуряване на необходимите количества лекарствени продукти. Това демонстрира, че хибридният модел съчетаващ централизирано договаряне и децентрализирано разпределение, макар и не нормативно регламентиран може да бъде ефективен при извънредни ситуации и кризи.

Анализът на смъртността, разгледан по възраст, пол и регион, показва ясно изразени

демографски и териториални различия. Клъстърният анализ идентифицира групи области с различни нива на смъртността, което позволи да се търсят зависимости между здравните резултати и факторите като достъпът до терапия и логистична обезпеченост. Въпреки че не може да се установи еднозначна причинно-следствена връзка, резултатите насочват към вероятно влияние на достъпа до лечение и организацията на доставките върху крайните здравни резултати.

Изследването на връзката между отдалечеността от централния склад и нивата на смъртност показва, че географският фактор сам по себе си не е достатъчен за обяснение на различията, но в комбинация с организационни и кадрови особености може да влияе върху ефективността на системата. Това подчертава значението на гъвкавото преразпределение на ресурси и необходимостта от изграждане на регионални механизми за реакция при появил се дефицит.

Резултатите от анализа на употребата на моноклонални антитела показаха че е налице висока ефективност при правилно им и своевременно приложение, като niskият процент на хоспитализация и смъртност сред лекуваните пациенти потвърди значението на ранния достъп до терапия. В същото време са налице значителни регионални различия в приложението им, което отново поставя въпроса за равнопоставения достъп и ефективност на логистичната система.

В контекста на институционалния анализ се установи, че Министерството на здравеопазването е изпълнило ключовата и до този момент нетипична за нея функция – централизирано управление на цялата верига на доставки на специфични лекарствени продукти. Това включва планиране, договаряне, разпределение и контрол, като тази роля е била критична за осигуряване на навременния достъп до терапия. Резултатите от изследването показват, че изградената система за доставка на лекарствени продукти в условията на пандемия е функционирала ефективно по отношение на осигуряването на достъп до иновативна терапия, но същевременно разкрива наличието на регионални дисбаланси и организационни ограничения. Това потвърждава необходимостта от допълнително развитие на модела чрез интегриране на елементи на стратегическо планиране, дигитален мониторинг и по-гъвкави механизми за разпределение.

Представения сравнителен анализ, между двата модела на снабдяване разгледани по горе показва предимствата и на двата модела, но централизирания модел в условията на криза определено притежава повече предимства като координация и равномерно

разпределение. Децентрализирания модел обаче носи вградената устойчивост чрез дублиране на възможностите за доставка и географското разсейване на риска. Централизираният подход обещава по-добра координация, икономии от мащаба и по-лесно управление на наличностите, но крие опасност от SPOF провал. Поради своята специфика той изисква много добра организация, за да избегне забавяне поради редица причини в това число и породени от различни бюрократични спънки. В извънредни ситуации като пандемии или бедствия, централизираното разпределение обаче улеснява справедливото доставяне на оскъдни ресурси, докато децентрализираната структура осигурява дублиране и локална самостоятелност. Затова съвременните подходи залагат на комбинация: централизирано планиране и договаряне, подкрепено от децентрализирани запаси и гъвкава логистика на място.

Много страни с развито здравеопазване се стремят да комбинират най-доброто от тези двата подхода – централизираното командване на системата и информационния обмен, подкрепен от мрежа на териториално разпределени логистични центрове. Ключов фактор който минимализира риска при всички тези модели обаче е наличието на планове за действие при извънредни ситуации: поддържане на буферни запаси, алтернативни транспортни маршрути (вкл. въздушен транспорт), както и международно сътрудничество в кризисни ситуации. Всяка държава адаптира централизацията в модела на снабдяване според контекста на вече изградената си структура на дистрибуция и особеностите на здравната си система. Общата тенденция на страните особено тези от ЕС след пандемията, е към все повече координация и споделяне на ресурси.

Както вече подчертахме най-добрата практика в осигуряването на лекарствата и медицински консумативи особено в условията на форсмажорни обстоятелства се очерта хибридният модел получен чрез обединяване на характеристиките на двата модела на снабдяване: централизация там, където носи ефективност и сигурност (национални търгове и доставки, стратегически резерви), и децентрализация там, където носи гъвкавост и бързина (регионални складове, локални доставки). Именно такъв балансиран подход се препоръчва и от международни организации като СЗО и ЕС за повишаване на устойчивостта на здравните системи.

Логистичната верига за доставка на лекарства до болничните заведения в България е ключова инфраструктура на здравеопазването, от която зависят животът и здравето на пациентите.

Опитът който ние можем да почерпим от други страни е особено ценен. За нашата страна, следващите стъпки в тази посока могат да включат постепенно въвеждане на централизирани елементи: възстановяване и усъвършенстване на електронните търгове за общи доставки, развитие на национална платформа за следене на наличностите, както и изграждане на няколко териториално разпределени държавени складове за критични лекарства. Тази структура би могла да функционира успоредно с частните дистрибутори осъществяващи рутинните доставки за болниците, които могат да продължат да използват установените канали на доставки. Резервните складове обаче може да се намесват при кризи или при провал на пазарните механизми (например липса на интерес към снабдяване на отдалечена болница с малък обем потребление) и по този начин да се задоволят потребностите от лекарства и медицински консумативи в тези райони.

Не на последно място, устойчивостта и гладкото функциониране на веригата на доставки особено при извънредни ситуации носещи риск за общественото здраве зависи от отличната комуникация и прозрачност между всички участници в процеса. Регулаторът (ИАЛ) и платецът (НЗОК/МЗ) трябва в реално време да знаят къде има рискове от недостиг, кои дистрибутори не изпълняват навреме договорите си, къде се изписват необичайно големи количества (за да се предотврати изтичане или злоупотреба). Това информационно осигуряване е възможно само с надграждане и усъвършенстване и постепенно надграждане на Националната здравно-информационна система.

В заключение, логистичната верига за лекарства е гръбнакът на здравната система, който трябва постоянно да се укрепва и усъвършенства. От уроците които ни даде последната пандемия, чрез правилна комбинация от регулация, иновация и стратегически визионерски решения, България може да постигне по-сигурно, ефективно и справедливо снабдяване на болниците с лекарства. Така пациентите ще получават нужното лечение навреме, а обществените ресурси ще се използват оптимално, което е и крайната цел на всяка здравна политика. Не на последно място здравната ни система ще бъде подготвена да реагира адекватно при една нова евентуална глобална здравна криза.

ИЗВОДИ

В рамките на представеното изследване в дисертационния труд е осъществен критичен прочит на дефицитите в снабдителните вериги на фармацевтичния сектор при кризисни сценарии. Въз основа на мултидисциплинарен подход, включващ детайлна литературна справка и емпиричен анализ на оперативно-логистичните индикатори, е формулирана концептуална рамка за повишаване на системната устойчивост. Научната стойност на труда се синтезира в следните ключови направления:

-Аргументира се тезата за оперативното превъзходство на хибридната конфигурация при доставките. Изследването доказва, че интеграцията между централизираното стратегическо планиране (осигуряващо икономии от мащаба) и децентрализираното локално изпълнение е единственият механизъм, способен да елиминира критичните точки в управлението на веригата на доставките.

-Извежда се императивната потребност от реорганизация на държавния резерв в България. Анализът на пандемичния опит потвърждава, че пазарните наличности са недостатъчни в условия на форсмажор. Предлага се модел на „стратегически буферен запас“, който да функционира като субсидиарна система, гарантираща наличност на критични лекарствени продукти, без да се деформират стандартните търговски канали.

-Дефинира се ролята на информационната обезпеченост като фундамент на сигурността. Разширяването на функционалностите на НЗИС до нивото на интелигентен мониторинг в реално време се разглежда не просто като технологично обновление, а като инструмент за превенция на пазарни дефекти и оптимизация на ресурсната обезпеченост в национален мащаб.

-Установява се, че централизираната интервенция на държавата в условията на здравна криза не нарушава, а допълва пазарните механизми, като създава балансирана среда между публичния интерес и логиката на свободния пазар. Това се проявява чрез повишена координация между институциите, по-добър контрол върху разходите и минимизиране на риска от паралелни дефицити и ценови дисбаланси.

-Доказва се, че въвеждането на специфичен централизирано координиран механизъм за доставка на определени лекарствени продукти (извън традиционните дистрибуционни канали) води до съществено повишаване на ефективността на управлението на веригата на доставки. Емпиричните резултати показват

съкращаване на времето за осигуряване, ограничаване на вариациите в достъпа между лечебните заведения и подобряване на предвидимостта на снабдяването.

-Потвърждава се формулираната научна хипотеза, че въвеждането на специфичен ред и модел за доставка на определени лекарствени продукти до лечебните заведения за болнична помощ, извън традиционните канали на дистрибуция, позволява по-ефективно управление на веригата на доставките. Това се изразява в оптимизиране на лечебния процес, повишаване на оперативната ефективност на здравната система и осигуряване на по-бърз и равнопоставен достъп на пациентите до иновативни лекарствени продукти при извънредни ситуации, свързани със заплахата за общественото здраве.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение на база на всички проведени научни изследвания и направения сравнителен анализ, дисертационният труд аргументирано предлага преминаване към устойчив хибриден логистичен модел за лекарства, който да институционализира държавния резерв като гарант за сигурност, без да нарушава конкурентната среда на частните дистрибутори във фармацевтичния сектор.

Дисертацията доказва, че организацията на доставките на лекарствени продукти до болниците в условия на криза не е просто логистичен проблем, а въпрос на национална и регионална сигурност. Прилагането на принципите, залегнали в модела за управление и анализа на веригата за доставка на лекарствени продукти, може значително да подобри готовността на здравната система и да минимизира социалните и икономическите щети от бъдещи епидемични и други извънредни ситуации.

Бъдещи изследвания биха могли да се фокусират върху количественото моделиране на финансовите ползи от прилагането на модела за управление и анализа на веригата за доставка на лекарствени продукти, както и върху разработването на метрики за оценка на устойчивостта на веригата на доставки във фармацевтичния сектор.

ПРИНОСИ

Настоящият дисертационен труд допринася за развитието на научното познание и практиката в областта на организацията и управлението на веригата на доставки на лекарствени продукти в условията на извънредни ситуации и кризи, като предлага систематизиран и емпирично обоснован анализ на функционирането на българския модел по време на пандемията от COVID-19.

Научният принос на изследването се изразява в разработването и прилагането на интегриран аналитичен подход, който свързва клинични показатели (смъртност и терапевтични резултати) с логистични и организационни характеристики на системата за лекарствоснабдяване. За първи път в национален контекст е направен комплексен анализ на взаимовръзката между достъпа до специфична терапия (Remdesivir и моноклонални антитела), начина на тяхното разпределение и крайните здравни резултати, включително повъзрастовата и регионална смъртност. Чрез използването на статистически методи, включително клъстърен анализ, са идентифицирани регионални различия и са очертани модели на разпределение на здравния риск, което допринася за по-задълбочено разбиране на факторите, влияещи върху ефективността на здравната система в кризисни условия. Съществен принос на труда е и анализът на институционалната роля на Министерството на здравеопазването, разгледана в контекста на реално приложените механизми за централизирано планиране, договаряне и разпределение на лекарствени продукти. Изследването показва трансформацията на традиционно децентрализираната система към хибриден модел на управление, който съчетава пазарни механизми с централизирана координация в условията на извънредна епидемична обстановка.

Приложният принос на дисертацията се изразява във формулирането на конкретни изводи и препоръки за оптимизиране на веригата на доставки на лекарствени продукти, включително необходимостта от изграждане на механизми за динамично преразпределение на ресурси, подобряване на логистичната проследимост и въвеждане на инструменти за ранно идентифициране на дефицити. Предложените насоки имат потенциал за практическо приложение при бъдещи здравни кризи и могат да послужат като основа за развитие на по-устойчив и адаптивен модел на лекарствоснабдяване в България. Дисертационният труд доказва, че прилагането на координиран, институционално подкрепен и логистично обезпечен модел на доставка е ключов фактор за осигуряване на навременен достъп до иновативна терапия и за подобряване на здравните резултати в условията на пандемия.

Като оригинален научно-приложен принос в дисертационния труд е разработването и концептуалното обосноваване на хибриден модел за снабдяване с лекарствени продукти при извънредни и критични ситуации. Моделът интегрира предимствата на централизираното стратегическо управление и децентрализираната оперативна гъвкавост чрез тристепенна управленска структура (стратегическо, тактическо и оперативно ниво), подкрепена от интегрирана дигитална платформа за мониторинг на наличности и потребление в реално време. Предложената архитектура включва мрежа от регионални логистични хъбове, които осигуряват устойчивост на системата чрез диверсификация на инфраструктурата и минимизиране на риска от прекъсване на доставките, както и механизми за динамично преразпределение на ресурсите при дефицит. Чрез съчетаването на физически и информационни потоци моделът създава условия за проактивно управление на запасите и повишаване на адаптивността на здравната система, като представлява приложима рамка за оптимизиране на лекарствоснабдяването както при пандемии, така и при кризисни сценарии.

ПРЕПОРЪКИ КЪМ НОРМАТИВНАТА УРЕДБА В СТРАНАТА

Въз основа на направените анализи и изведените изводи се формулират следните препоръки, адресирани към компетентните институции и участници във веригата на доставки на лекарствени продукти:

1. Институционални и структурни препоръки

- Към Министерство на здравеопазването (МЗ) и Министерски съвет (МС):

Препоръчва се създаването на Национален стратегически логистичен резерв чрез изграждане на централен държавно управляван логистичен център за критични лекарствени продукти и медицински консумативи. Този център следва да функционира като стратегически буфер („втори ешелон“), активиран при извънредни ситуации, дефицити или прекъсвания във веригата на доставки.

- Към Министерство на здравеопазването (МЗ), съвместно с Народното събрание:

Необходимо е нормативно регламентиране на хибриден модел на лекарствоснабдяване, чрез изменения в Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина и свързаните подзаконовни актове. Целта е да се създаде правна рамка, позволяваща съчетаване на централизираните обществени поръчки (на национално или европейско ниво) с децентрализирано оперативно разпределение на регионално ниво.

2. Технологични и иновационни препоръки

- Към Министерство на здравеопазването (МЗ) и „Информационно обслужване“ АД (оператор на НЗИС):

Следва да се реализира надграждане на Националната здравно-информационна система (НЗИС) чрез внедряване на интелигентни алгоритми за ранно предупреждение, които автоматично да сигнализируют при критично намаляване на наличностите на лекарствени продукти по региони и лечебни заведения.

- Към Министерство на здравеопазването (МЗ), Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ) и лечебните заведения:

Препоръчва се създаването на регламентиран механизъм за хоризонтален обмен на ресурси, който да позволи преразпределение на наличности между лечебните заведения при възникване на дефицит. Това изисква както нормативни изменения, така и изграждане на техническа платформа за проследимост и координация.

3. Оперативни препоръки (управление на риска)

- Към лечебните заведения за болнична помощ:

Следва да се разработят и внедрят вътрешни протоколи за логистична гъвкавост, включващи предварително идентифицирани алтернативни доставчици, транспортни маршрути и сценарии за действие при прекъсване на доставките, с цел ограничаване на риска от „единични точки на отказ“ (Single Point of Failure – SPOF).

- Към Министерство на здравеопазването (МЗ), съвместно с ИАЛ и РЗИ:

Препоръчва се въвеждането на практика за периодично провеждане на национални „стрес-тестове“ на системата за лекарствоснабдяване, чрез симулации на кризисни сценарии (пандемии, прекъсване на доставки, недостиг), с цел оценка на готовността на системата и идентифициране на слабости.

4. Комуникационни и координационни препоръки

- Към Министерство на здравеопазването (МЗ) и Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ):

Необходимо е изграждане и поддържане на устойчив механизъм за обмен на информация между регулаторните органи, търговците на едро и лечебните заведения, включително чрез регулярни оперативни канали и дигитални платформи за споделяне на данни за наличности, доставки и очаквани дефицити.

- Към търговците на едро с лекарствени продукти (дистрибутори):

Следва да се въведе задължение за проактивно уведомяване на регулаторните органи при очаквани затруднения във веригата на доставки, включително забавяния, недостиг или риск от реекспорт, с цел своевременно предприемане на компенсаторни мерки.

Предложените препоръки са насочени към изграждане на по-устойчива, координирана и адаптивна система за лекарствоснабдяване, способна да гарантира навременен и равнопоставен достъп до терапия при бъдещи извънредни ситуации, като същевременно повишава ефективността на управлението и контрола върху ресурсите в здравната система.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Grossman M. The demand for health: A theoretical and empirical investigation. New York: Columbia University Press; 1972.
2. Breslow L, Enstrom JE. Persistence of health habits and their relationship to mortality. *Prev Med.* 1980 Jul;9(4):469–83. doi:10.1016/0091-7435(80)90042-0 PubMed PMID: 7403016.
3. Porta MS, International Epidemiological Association, editors. A dictionary of epidemiology. 5th ed. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2008. 289 p.
4. Салчев П. COVID-19: решения в отговор на кризата. *Публични политики.* 2022;13(2):162–77.
5. Roychoudhury S, Das A, Sengupta P, Dutta S, Roychoudhury S, Choudhury AP, et al. Viral Pandemics of the Last Four Decades: Pathophysiology, Health Impacts and Perspectives. *IJERPH.* 2020 Dec 15;17(24):9411. doi:10.3390/ijerph17249411
6. Bernoulli D, Blower S. An attempt at a new analysis of the mortality caused by smallpox and of the advantages of inoculation to prevent it. *Reviews in Medical Virology.* 2004 Sep;14(5):275–88. doi:10.1002/rmv.443
7. Krylova O, Earn DJD. Patterns of smallpox mortality in London, England, over three centuries. Dobson AP, editor. *PLoS Biol.* 2020 Dec 21;18(12):e3000506. doi:10.1371/journal.pbio.3000506
8. Glatter KA, Finkelman P. History of the Plague: An Ancient Pandemic for the Age of COVID-19. *The American Journal of Medicine.* 2021 Feb;134(2):176–81. doi:10.1016/j.amjmed.2020.08.019
9. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease Study 2023 (GBD 2023) Covariates 1980–2023. *Global Burden of Disease (GBD).*
10. Johnson NPAS, Mueller J. Updating the Accounts: Global Mortality of the 1918–1920 “Spanish” Influenza Pandemic. *bhm.* 2002 Mar;76(1):105–15. doi:10.1353/bhm.2002.0022
11. Salzberger B, Glück T, Ehrenstein B. Successful containment of COVID-19: the WHO Report on the COVID-19 outbreak in China. *Infection.* 2020 Apr;48(2):151–3. doi:10.1007/s15010-020-01409-4
12. Hajjar SA, McIntosh K. The first influenza pandemic of the 21st century. *Annals of Saudi Medicine.* 2010;30(1):1–10. doi:10.4103/0256-4947.59365
13. Staniland K, Smith G. Flu frames. *Sociology Health & Illness.* 2013 Feb;35(2):309–24. doi:10.1111/j.1467-9566.2012.01537.x
14. Anderson RM, Fraser C, Ghani AC, Donnelly CA, Riley S, Ferguson NM, et al. Epidemiology, transmission dynamics and control of SARS: the 2002–2003 epidemic. *May*

-
- RM, McLean AR, Pattison J, Weiss RA, editors. *Phil Trans R Soc Lond B*. 2004 Jul 29;359(1447):1091–105. doi:10.1098/rstb.2004.1490
15. Hui DSC, Zumla A. Severe Acute Respiratory Syndrome. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2019 Dec;33(4):869–89. doi:10.1016/j.idc.2019.07.001
16. Azhar EI, Hui DSC, Memish ZA, Drosten C, Zumla A. The Middle East Respiratory Syndrome (MERS). *Infectious Disease Clinics of North America*. 2019 Dec;33(4):891–905. doi:10.1016/j.idc.2019.08.001
17. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. [cited 2025 Nov 25]. Coronavirus Resource Center. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/>
18. Liu M, Ning J, Du Y, Cao J, Zhang D, Wang J, et al. Modelling the evolution trajectory of COVID-19 in Wuhan, China: experience and suggestions. *Public Health*. 2020 Jun;183:76–80. doi:10.1016/j.puhe.2020.05.001 PubMed PMID: 32442842; PubMed Central PMCID: PMC7214341.
19. Gatto M, Bertuzzo E, Mari L, Miccoli S, Carraro L, Casagrandi R, et al. Spread and dynamics of the COVID-19 epidemic in Italy: Effects of emergency containment measures. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020 May 12;117(19):10484–91. doi:10.1073/pnas.2004978117
20. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed*. 2020 Mar 19;91(1):157–60. doi:10.23750/abm.v91i1.9397 PubMed PMID: 32191675; PubMed Central PMCID: PMC7569573.
21. Bassetto F, Marchica P, Azzena GP, Brambullo T, Facchin F, Masciopinto G, et al. Brief history in the time of SARS-CoV-2 pandemic in Italy. A close look on a Plastic Surgery Unit and Plastic Surgeons efforts during the COVID-19 outbreak. *Ann Ital Chir*. 2021;92:582–8. PubMed PMID: 33713083.
22. Sher-i-Kashmir Institute Of Medical Sciences, Srinagar, India, Amin Tabish S. Life and Livelihood during the COVID 19 Pandemic. *J Clin Immunol Immunother*. 2020 Aug 31;6(3):1–8. doi:10.24966/CIIT-8844/1000035
23. Linka K, Peirlinck M, Sahli Costabal F, Kuhl E. Outbreak dynamics of COVID-19 in Europe and the effect of travel restrictions. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*. 2020 Aug 17;23(11):710–7. doi:10.1080/10255842.2020.1759560
24. Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, et al. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology*. 2020 Apr;295(1):210–7. doi:10.1148/radiol.2020200274
25. Rangachev A, Marinov GK, Mladenov M. The demographic and geographic impact of the COVID pandemic in Bulgaria and Eastern Europe in 2020. *Sci Rep*. 2022 Apr 15;12(1):6333. doi:10.1038/s41598-022-09790-w
26. Шопов Г, Салчев П, Панева Т. ГЪВКАВОСТ НА СОЦИАЛНАТА ПОДКРЕПА В УСЛОВИЯТА НА КРИЗИ. Институт за икономически изследвания при БАН; 2025.

27. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Mar;395(10229):1054–62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
28. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1037–40. doi:10.1038/s41591-020-0916-2
29. Page EM, Ariëns RAS. Mechanisms of thrombosis and cardiovascular complications in COVID-19. *Thrombosis Research*. 2021 Apr;200:1–8. doi:10.1016/j.thromres.2021.01.005
30. Potere N, Valeriani E, Candeloro M, Tana M, Porreca E, Abbate A, et al. Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020 Dec;24(1):389. doi:10.1186/s13054-020-03022-1
31. Babicki M, Kołat D, Kałuzińska-Kołat Ż, Kapusta J, Mastalerz-Migas A, Jankowski P, et al. The Course of COVID-19 and Long COVID: Identifying Risk Factors among Patients Suffering from the Disease before and during the Omicron-Dominant Period. *Pathogens*. 2024 Mar 20;13(3):267. doi:10.3390/pathogens13030267
32. Carfi A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020 Aug 11;324(6):603. doi:10.1001/jama.2020.12603
33. Potere N, Valeriani E, Candeloro M, Tana M, Porreca E, Abbate A, et al. Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020 Dec;24(1):389. doi:10.1186/s13054-020-03022-1
34. Hu J, Wang Y. The Clinical Characteristics and Risk Factors of Severe COVID-19. *Gerontology*. 2021;67(3):255–66. doi:10.1159/000513400
35. Landes SD, Turk MA, Damiani MR, Proctor P, Baier S. Risk Factors Associated With COVID-19 Outcomes Among People With Intellectual and Developmental Disabilities Receiving Residential Services. *JAMA Netw Open*. 2021 Jun 8;4(6):e2112862. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.12862
36. World Health, World Health, Organization, Organization. Clinical management of COVID-19. 2020 May 27.
37. U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). About Reinfection. U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <https://www.cdc.gov/covid/testing/index.html>.
38. SeyedAlinaghi S, Oliaei S, Kianzad S, Afsahi AM, MohsseniPour M, Barzegary A, et al. Reinfection risk of novel coronavirus (COVID-19): A systematic review of current evidence. *World J Virol*. 2020 Dec 15;9(5):79–90. doi:10.5501/wjv.v9.i5.79
39. Кълвачев Н, Сираков И. Сравняване на различни методи за изолиране на вирусна РНК и диагностика на SARS-CoV-2 (COVID-19). *Медицински преглед*. 2023;59(5):35–42.

40. Аргирова Р, Колева В. Специфична диагностика на SARS-COV-2. Българска кардиология. 2021;27(1):12–21.
41. Liu X qing, Xue S, Xu J bo, Ge H, Mao Q, Xu X hui, et al. Clinical characteristics and related risk factors of disease severity in 101 COVID-19 patients hospitalized in Wuhan, China. *Acta Pharmacol Sin.* 2022 Jan;43(1):64–75. doi:10.1038/s41401-021-00627-2
42. Oxford Advanced Learner’s Dictionary at Oxford Learners [Internet]. Available from: <https://www.oxfordlearnersdictionaries.com/definition/english/disinformation>
43. Иванова М, Тодорова А, Георгиева Л. Роля на фармацевта като източник на здравна информация в условията на Ковид-19. Управление и образование. 2022;18(6):54–8.
44. Григоров Е, Каранешева Т. Фалшивите новини за COVID-19 – как да се предпазим? Здравна политика и мениджмънт. 2020;20(2):17–8.
45. Pesheva M, Todorova A, Petrova G. Awareness and Attitudes of the Population about Healthy Lifestyle. *vmf.* 2024 Nov 14;13(1):19. doi:10.14748/vmf.v13i1.9996
46. Каранешева Т, Григоров Е. Дезинформацията онлайн и предизвикателствата за обществено здраве. Българско списание за обществено здраве. 2020;12(1):35–46.
47. Hashemi H, Ghareghani S, Nasimi N, Shahbazi M. A review of poisonings originating from self-administration of common preventative substances during COVID-19 pandemic. *The American Journal of Emergency Medicine.* 2023 Jan;63:147–8. doi:10.1016/j.ajem.2022.09.020
48. Suri V, Mahi S, Bhalla A, Sharma N, Varma S. Detergents - uncommon household poisons. *Indian J Med Sci.* 2009 Jul;63(7):311–2. PubMed PMID: 19700914.
49. Perlis RH, Lunz Trujillo K, Green J, Safarpour A, Druckman JN, Santillana M, et al. Misinformation, Trust, and Use of Ivermectin and Hydroxychloroquine for COVID-19. *JAMA Health Forum.* 2023 Sep 1;4(9):e233257. doi:10.1001/jamahealthforum.2023.3257 PubMed PMID: 37773507; PubMed Central PMCID: PMC10542734.
50. Taccone FS, Hites M, Dauby N. From hydroxychloroquine to ivermectin: how unproven “cures” can go viral. *Clin Microbiol Infect.* 2022 Apr;28(4):472–4. doi:10.1016/j.cmi.2022.01.008 PubMed PMID: 35124262; PubMed Central PMCID: PMC8810517.
51. Denniss E, Lindberg R. Social media and the spread of misinformation: infectious and a threat to public health. *Health Promotion International.* 2025 Mar 5;40(2):daaf023. doi:10.1093/heapro/daaf023
52. Zarocostas J. How to fight an infodemic. *The Lancet.* 2020 Feb;395(10225):676. doi:10.1016/S0140-6736(20)30461-X
53. НЦОЗА. COVID-19 (информация) [Internet]. 2025. Available from: <https://ncpha.government.bg/search/covid>

54. Ferreira Caceres MM, Sosa JP, Lawrence JA, Sestacovschi C, Tidd-Johnson A, Rasool MHU, et al. The impact of misinformation on the COVID-19 pandemic. *AIMSPH*. 2022;9(2):262–77. doi:10.3934/publichealth.2022018
55. Dimova A, Rohova M, Koeva S, Atanasova E, Koeva-Dimitrova L, Kostadinova T, et al. Bulgaria: health system summary. WHO; 2022. p. 1–22.
56. Penchev D, Petkova D, Zlatanova-Velikova R. Public attitudes, awareness and fears related to the spread of COVID-19 in Bulgaria. *Sciences of Europe*. 2003;(109):28–31.
57. Simova I, Vekov T, Krasnaliev J, Kornovski V, Bozhinov P. Hydroxychloroquine for prophylaxis and treatment of COVID-19 in health-care workers. *New Microbes and New Infections*. 2020 Nov;38:100813. doi:10.1016/j.nmni.2020.100813
58. Tsanovska H, Simova I, Genov V, Kundurzhiev T, Krasnaliev J, Kornovski V, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) Treatment for Hospitalized Patients with COVID- 19. *IDDT*. 2022 Sep;22(6):e030322201650. doi:10.2174/1871526522666220303121209
59. Popp M, Reis S, Schießer S, Hausinger RI, Stegemann M, Metzendorf MI, et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Infectious Diseases Group, Cochrane Haematology Group, editors. Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022 Jun 21;2024(3). doi:10.1002/14651858.CD015017.pub3
60. Focosi D, Franchini M, Pirofski LA, Burnouf T, Fairweather D, Joyner MJ, et al. COVID-19 Convalescent Plasma Is More than Neutralizing Antibodies: A Narrative Review of Potential Beneficial and Detrimental Co-Factors. *Viruses*. 2021 Aug 11;13(8):1594. doi:10.3390/v13081594 PubMed PMID: 34452459; PubMed Central PMCID: PMC8402718.
61. Gil Martínez V, Avedillo Salas A, Santander Ballestín S. Antiviral Therapeutic Approaches for SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *Pharmaceuticals*. 2021 Jul 28;14(8):736. doi:10.3390/ph14080736
62. Casadevall A, Mattoon ER, Sullivan D, Joyner MJ, Franchini M, Focosi D. Convalescent plasma for COVID-19: planning for the next pandemic using the worldwide experience. *Forrest GN, editor. Clin Microbiol Rev*. 2026 Mar 12;39(1):e00060-24. doi:10.1128/cmr.00060-24
63. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7):619–29. doi:10.1056/NEJMoa2031304
64. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Apr 13. doi:10.1001/jama.2020.6019
65. Jain U. Risk of COVID-19 due to Shortage of Personal Protective Equipment. *Cureus*. 2020 Jun 25;12(6):e8837. doi:10.7759/cureus.8837 PubMed PMID: 32754381; PubMed Central PMCID: PMC7386059.
66. WHO. With support from donors and partners WHO provides assistance to vulnerable and remote populations during COVID-19 in push for health equity for all.

67. Džakula A, Banadinović M, Lovrenčić IL, Vajagić M, Dimova A, Rohova M, et al. A comparison of health system responses to COVID-19 in Bulgaria, Croatia and Romania in 2020. *Health Policy*. 2022 May;126(5):456–64. doi:10.1016/j.healthpol.2022.02.003 PubMed PMID: 35221121; PubMed Central PMCID: PMC8851743.
68. Liya G, Yuguang W, Jian L, Huaiping Y, Xue H, Jianwei H, et al. Studies on viral pneumonia related to novel coronavirus SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a literature review. *APMIS*. 2020 Jun;128(6):423–32. doi:10.1111/apm.13047
69. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, Tiwari R, Malik YS, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Infez Med*. 2020 Jun 1;28(2):174–84. PubMed PMID: 32275259.
70. Satarker S, Nampoothiri M. Structural Proteins in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2. *Archives of Medical Research*. 2020 Aug;51(6):482–91. doi:10.1016/j.arcmed.2020.05.012
71. Jiang H wei, Li Y, Zhang H nan, Wang W, Yang X, Qi H, et al. SARS-CoV-2 proteome microarray for global profiling of COVID-19 specific IgG and IgM responses. *Nat Commun*. 2020 Jul 14;11(1):3581. doi:10.1038/s41467-020-17488-8
72. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727–33. doi:10.1056/NEJMoa2001017
73. Bixler SL, Bocan TM, Wells J, Wetzel KS, Van Tongeren SA, Dong L, et al. Efficacy of favipiravir (T-705) in nonhuman primates infected with Ebola virus or Marburg virus. *Antiviral Research*. 2018 Mar;151:97–104. doi:10.1016/j.antiviral.2017.12.021
74. Gilead Sciences, Inc U. FDA Approves Veklury® (Remdesivir) for the Treatment of Non-Hospitalized Patients at High Risk for COVID-19 Disease Progression.
75. Mei M, Tan X. Current Strategies of Antiviral Drug Discovery for COVID-19. *Front Mol Biosci*. 2021 May 13;8:671263. doi:10.3389/fmolb.2021.671263
76. Capasso C, Nocentini A, Supuran CT. Protease inhibitors targeting the main protease and papain-like protease of coronaviruses. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2021 Apr 3;31(4):309–24. doi:10.1080/13543776.2021.1857726
77. NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. National Institutes of Health. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570371/pdf/Bookshelf_NBK570371.pdf
78. Lamb YN. Remdesivir: First Approval. *Drugs*. 2020 Sep;80(13):1355–63. doi:10.1007/s40265-020-01378-w PubMed PMID: 32870481; PubMed Central PMCID: PMC7459246.
79. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1813–26. doi:10.1056/NEJMoa2007764

80. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021 Feb 11;384(6):497–511. doi:10.1056/NEJMoa2023184
81. Eastman RT, Roth JS, Brimacombe KR, Simeonov A, Shen M, Patnaik S, et al. Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19. *ACS Cent Sci.* 2020 May 27;6(5):672–83. doi:10.1021/acscentsci.0c00489
82. Иванов А, Хабаба И, Гетова-Коларова В, Гетов И. Преглед на възможностите за репозициониране на лекарствата като клиничен, регулаторен и маркетингов подход. *Годишник по Болнична фармация.* 2023;9(1):18–24.
83. Момеков Г. Становище на Българското научно дружество по фармация относно употребата на Remdisivir.
84. МЕЖДУНАРОДНА ФЕДЕРАЦИЯ ПО ФАРМАЦИЯ. КОНСУЛТАТИВЕН ДОКУМЕНТ НА МФФ ПО ВЪПРОСИ НА ЗДРАВЕТО COVID-19: КЛИНИЧНА ИНФОРМАЦИЯ И НАСОКИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ [Internet]. Available from: <https://www.fip.org/file/4503>
85. McCreary EK, Escobar ZK, Justo JA. Monoclonal Antibodies for the Treatment of COVID-19—Every Day You Fight Like You’re Running Out of Time. *JAMA Netw Open.* 2023 Apr 24;6(4):e239702. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.9702
86. Jahanshahlu L, Rezaei N. Monoclonal antibody as a potential anti-COVID-19. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2020 Sep;129:110337. doi:10.1016/j.biopha.2020.110337
87. Yang Y, Du L. SARS-CoV-2 spike protein: a key target for eliciting persistent neutralizing antibodies. *Sig Transduct Target Ther.* 2021 Feb 26;6(1):95. doi:10.1038/s41392-021-00523-5
88. Ночева Х, Григоров Е, Белчева В. Ренин-ангиотензин-алдостероновата система в терапията на сърдечната недостатъчност – от „началото“ до предизвикателството COVID-19. *Сърдечно-съдови заболявания.* 2020;51(3):3–17.
89. Plichta J, Kuna P, Panek M. Monoclonal Antibodies as Potential COVID-19 Therapeutic Agents. *COVID.* 2022 May 12;2(5):599–620. doi:10.3390/covid2050045
90. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Jan 21;384(3):229–37. doi:10.1056/NEJMoa2029849
91. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Feb 16;325(7):632. doi:10.1001/jama.2021.0202
92. Dougan M, Nirula A, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Oct 7;385(15):1382–92. doi:10.1056/NEJMoa2102685

93. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhoire R, et al. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Dec 2;385(23). doi:10.1056/NEJMoa2108163
94. Chavda VP, Prajapati R, Lathigara D, Nagar B, Kukadiya J, Redwan EM, et al. Therapeutic monoclonal antibodies for COVID-19 management: an update. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2022 Jun 3;22(6):763–80. doi:10.1080/14712598.2022.2078160
95. Deb P, Molla MdMA, Saif-Ur-Rahman KM. An update to monoclonal antibody as therapeutic option against COVID-19. *Biosafety and Health*. 2021 Apr;3(2):87–91. doi:10.1016/j.bsheal.2021.02.001
96. Mazzaferri F, Mirandola M, Savoldi A, De Nardo P, Morra M, Tebon M, et al. Exploratory data on the clinical efficacy of monoclonal antibodies against SARS-CoV-2 Omicron variant of concern. *eLife*. 2022 Nov 22;11:e79639. doi:10.7554/eLife.79639
97. Hwang YC, Lu RM, Su SC, Chiang PY, Ko SH, Ke FY, et al. Monoclonal antibodies for COVID-19 therapy and SARS-CoV-2 detection. *J Biomed Sci*. 2022 Dec;29(1):1. doi:10.1186/s12929-021-00784-w
98. Hashemian SMR, Sheida A, Taghizadieh M, Memar MY, Hamblin MR, Bannazadeh Baghi H, et al. Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir): A new approach to Covid-19 therapy? *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023 Jun;162:114367. doi:10.1016/j.biopha.2023.114367
99. Kelley B, De Moor P, Douglas K, Renshaw T, Traviglia S. Monoclonal antibody therapies for COVID-19: lessons learned and implications for the development of future products. *Current Opinion in Biotechnology*. 2022 Dec;78:102798. doi:10.1016/j.copbio.2022.102798
100. Mutua MM, Kanoi BN, Nyanjom SG, Musundi S, Makau M, Inoue S, et al. Development of monoclonal antibodies against SARS-CoV-2 nucleocapsid protein for COVID-19 antigen detection. *Trop Med Health*. 2025 May 13;53(1):69. doi:10.1186/s41182-025-00756-y PubMed PMID: 40361217; PubMed Central PMCID: PMC12070761.
101. Rubio AA, Baharani VA, Dadonaite B, Parada M, Abernathy ME, Wang Z, et al. Bispecific antibodies targeting the N-terminal and receptor binding domains potently neutralize SARS-CoV-2 variants of concern. *Sci Transl Med*. 2025 Mar 5;17(788):eadq5720. doi:10.1126/scitranslmed.adq5720
102. Pisano L, Supuran CT. Antiviral and antiretroviral prodrugs. In: *Advances in Prodrugs* [Internet]. Elsevier; 2025 [cited 2025 Nov 28]. p. 219–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780443156359000043> doi:10.1016/B978-0-443-15635-9.00004-3
103. Jordheim LP, Durantel D, Zoulim F, Dumontet C. Advances in the development of nucleoside and nucleotide analogues for cancer and viral diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2013 Jun;12(6):447–64. doi:10.1038/nrd4010
104. Zhang J feng, Yan K, Ye H hua, Lin J, Zheng J jun, Cai T. SARS-CoV-2 turned positive in a discharged patient with COVID-19 arouses concern regarding the present standards for

- discharge. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 Aug;97:212–4. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.007
105. Frediansyah A, Nainu F, Dhama K, Mudatsir M, Harapan H. Remdesivir and its antiviral activity against COVID-19: A systematic review. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2021 Jan;9:123–7. doi:10.1016/j.cegh.2020.07.011
106. Zhang Q, Melchert PW, Markowitz JS. In vitro evaluation of the impact of Covid-19 therapeutic agents on the hydrolysis of the antiviral prodrug remdesivir. *Chemico-Biological Interactions*. 2022 Sep;365:110097. doi:10.1016/j.cbi.2022.110097
107. Carabelli AM, Peacock TP, Thorne LG, Harvey WT, Hughes J, COVID-19 Genomics UK Consortium, et al. SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Jan 18. doi:10.1038/s41579-022-00841-7
108. Hoenen T, Groseth A, Feldmann H. Therapeutic strategies to target the Ebola virus life cycle. *Nat Rev Microbiol*. 2019 Oct;17(10):593–606. doi:10.1038/s41579-019-0233-2
109. Jeannet R, Daix T, Formento R, Feuillard J, François B. Severe COVID-19 is associated with deep and sustained multifaceted cellular immunosuppression. *Intensive Care Med*. 2020 Sep;46(9):1769–71. doi:10.1007/s00134-020-06127-x
110. Reynolds P, Marzi A. Ebola and Marburg virus vaccines. *Virus Genes*. 2017 Aug;53(4):501–15. doi:10.1007/s11262-017-1455-x
111. Shifflett K, Marzi A. Marburg virus pathogenesis – differences and similarities in humans and animal models. *Virol J*. 2019 Dec;16(1):165. doi:10.1186/s12985-019-1272-z
112. Pruijssers AJ, George AS, Schäfer A, Leist SR, Gralinski LE, Dinnon KH, et al. Remdesivir Inhibits SARS-CoV-2 in Human Lung Cells and Chimeric SARS-CoV Expressing the SARS-CoV-2 RNA Polymerase in Mice. *Cell Reports*. 2020 Jul;32(3):107940. doi:10.1016/j.celrep.2020.107940
113. Shen X, Tang H, McDanal C, Wagh K, Fischer W, Theiler J, et al. SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral spike vaccines. *Cell Host & Microbe*. 2021 Apr;29(4):529-539.e3. doi:10.1016/j.chom.2021.03.002
114. Mozersky J, Mann DL, DuBois JM. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Decision to Stop the Adaptive COVID-19 Trial. *JACC: Basic to Translational Science*. 2020 Jun;5(6):645–7. doi:10.1016/j.jacbts.2020.05.002
115. Rajakumar I, Isaac DL, Fine NM, Clarke B, Ward LP, Malott RJ, et al. Extensive environmental contamination and prolonged severe acute respiratory coronavirus-2 (SARS CoV-2) viability in immunosuppressed recent heart transplant recipients with clinical and virologic benefit with remdesivir. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022 Jun;43(6):817–9. doi:10.1017/ice.2021.89
116. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With

- Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Sep 15;324(11):1048. doi:10.1001/jama.2020.16349
117. Olender SA, Perez KK, Go AS, Balani B, Price-Haywood EG, Shah NS, et al. Remdesivir for Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Versus a Cohort Receiving Standard of Care. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Dec 6;73(11):e4166–74. doi:10.1093/cid/ciaa1041
118. Moshiri J, Li J, Rodriguez L, Han D, Xu S, Ho PY, et al. P-2025. Resistance Analyses from the Remdesivir Phase 2/3 CARAVAN Study in Pediatric and Neonatal Participants Hospitalized with COVID-19. *Open Forum Infectious Diseases*. 2025 Jan 29;12(Supplement_1):ofae631.2181. doi:10.1093/ofid/ofae631.2181
119. Ahmed A, Munoz FM, Muller WJ, Agwu A, Kimberlin DW, Galli L, et al. Remdesivir for COVID-19 in Hospitalized Children: A Phase 2/3 Study. *Pediatrics*. 2024 Mar 1;153(3):e2023063775. doi:10.1542/peds.2023-063775
120. Rodriguez L, Lee HW, Li J, Martin R, Han D, Xu S, et al. SARS-CoV-2 resistance analyses from the Phase 3 PINETREE study of remdesivir treatment in nonhospitalized participants. Silverman JA, editor. *Antimicrob Agents Chemother*. 2025 Feb 13;69(2):e01238-24. doi:10.1128/aac.01238-24
121. Brown SM, Katz MJ, Ginde AA, Juneja K, Ramchandani M, Schiffer JT, et al. Consistent Effects of Early Remdesivir on Symptoms and Disease Progression Across At-Risk Outpatient Subgroups: Treatment Effect Heterogeneity in PINETREE Study. *Infect Dis Ther*. 2023 Apr;12(4):1189–203. doi:10.1007/s40121-023-00789-y
122. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1827–37. doi:10.1056/NEJMoa2015301
123. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Mar 4;384(9):795–807. doi:10.1056/NEJMoa2031994
124. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):305–15. doi:10.1056/NEJMoa2116846
125. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2020 May;395(10236):1569–78. doi:10.1016/S0140-6736(20)31022-9
126. Yadav P. Health Product Supply Chains in Developing Countries: Diagnosis of the Root Causes of Underperformance and an Agenda for Reform. *Health Systems & Reform*. 2015 Feb 17;1(2):142–54. doi:10.4161/23288604.2014.968005
127. Lu RM, Hwang YC, Liu IJ, Lee CC, Tsai HZ, Li HJ, et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *J Biomed Sci*. 2020 Dec;27(1):1. doi:10.1186/s12929-019-0592-z

128. Herman GA, O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar N, Isa F, Hou P, et al. Efficacy and safety of a single dose of casirivimab and imdevimab for the prevention of COVID-19 over an 8-month period: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022 Oct;22(10):1444–54. doi:10.1016/S1473-3099(22)00416-9
129. Liu EC, Lee JH, Loo A, Mazur S, Sultan S, Aull M, et al. Casirivimab-Imdevimab (REGN-COV2) for Mild to Moderate SARS-CoV-2 Infection in Kidney Transplant Recipients. *Kidney International Reports*. 2021 Nov;6(11):2900–2. doi:10.1016/j.ekir.2021.08.032
130. Deeks ED. Casirivimab/Imdevimab: First Approval. *Drugs*. 2021 Nov;81(17):2047–55. doi:10.1007/s40265-021-01620-z
131. Jittamala P, Schilling WH, Watson JA, Luvira V, Siripoon T, Ngamprasertchai T, et al. Clinical antiviral efficacy of remdesivir and casirivimab/imdevimab against the SARS-CoV-2 Delta and Omicron variants [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2022 [cited 2025 Dec 1]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.10.17.22281161> doi:10.1101/2022.10.17.22281161
132. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. 2022 Feb;399(10325):665–76. doi:10.1016/S0140-6736(22)00163-5
133. Chatterjee S, Bhattacharya M, Nag S, Dhama K, Chakraborty C. A Detailed Overview of SARS-CoV-2 Omicron: Its Sub-Variants, Mutations and Pathophysiology, Clinical Characteristics, Immunological Landscape, Immune Escape, and Therapies. *Viruses*. 2023 Jan 5;15(1):167. doi:10.3390/v15010167
134. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Fujisaki S, Ito M, et al. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Covid-19 Omicron Variant. *N Engl J Med*. 2022 Mar 10;386(10):995–8. doi:10.1056/NEJMc2119407
135. Fiaschi L, Dragoni F, Schiaroli E, Bergna A, Rossetti B, Giammarino F, et al. Efficacy of Licensed Monoclonal Antibodies and Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Sublineages BA.1 and BA.2. *Viruses*. 2022 Jun 23;14(7):1374. doi:10.3390/v14071374
136. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Jan 21;384(3):238–51. doi:10.1056/NEJMoa2035002
137. National Library of Medicine. Safety, Tolerability, and Efficacy of Anti-Spike (S) SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies for the Treatment of Ambulatory Adult and Pediatric Patients With COVID-19.
138. Biggest COVID-19 trial tests repurposed drugs first. *Nat Biotechnol*. 2020 May;38(5):510–510. doi:10.1038/s41587-020-0528-x
139. Syed YY. Regdanvimab: First Approval. *Drugs*. 2021 Dec;81(18):2133–7. doi:10.1007/s40265-021-01626-7

140. Ryu DK, Kang B, Noh H, Woo SJ, Lee MH, Nuijten PM, et al. The in vitro and in vivo efficacy of CT-P59 against Gamma, Delta and its associated variants of SARS-CoV-2. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2021 Nov;578:91–6. doi:10.1016/j.bbrc.2021.09.023
141. Streinu-Cercel A, Săndulescu O, Preotescu LL, Kim JY, Kim YS, Cheon S, et al. Efficacy and Safety of Regdanvimab (CT-P59): A Phase 2/3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Outpatients With Mild-to-Moderate Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infectious Diseases*. 2022 Apr 1;9(4):ofac053. doi:10.1093/ofid/ofac053
142. Syed YY. Regdanvimab: First Approval. *Drugs*. 2021 Dec;81(18):2133–7. doi:10.1007/s40265-021-01626-7 PubMed PMID: 34724174; PubMed Central PMCID: PMC8558754.
143. Dougan M, Nirula A, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Oct 7;385(15):1382–92. doi:10.1056/NEJMoa2102685
144. Laurini E, Marson D, Aulic S, Fermeglia A, Pricl S. Molecular rationale for SARS-CoV-2 spike circulating mutations able to escape bamlanivimab and etesevimab monoclonal antibodies. *Sci Rep*. 2021 Oct 12;11(1):20274. doi:10.1038/s41598-021-99827-3
145. Starr TN, Greaney AJ, Dingens AS, Bloom JD. Complete map of SARS-CoV-2 RBD mutations that escape the monoclonal antibody LY-CoV555 and its cocktail with LY-CoV016. *Cell Reports Medicine*. 2021 Apr;2(4):100255. doi:10.1016/j.xcrm.2021.100255
146. Bruel T, Vrignaud LL, Porrot F, Staropoli I, Planas D, Guivel-Benhassine F, et al. Antiviral activities of sotrovimab against BQ.1.1 and XBB.1.5 in sera of treated patients [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2023 [cited 2025 Dec 3]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2023.05.25.23290512>
doi:10.1101/2023.05.25.23290512
147. Satram S, Ghafoori P, Reyes CM, Keeley TJH, Birch HJ, Brintziki D, et al. Assessment of symptoms in COMET-ICE, a phase 2/3 study of sotrovimab for early treatment of non-hospitalized patients with COVID-19. *J Patient Rep Outcomes*. 2023 Sep 13;7(1):92. doi:10.1186/s41687-023-00621-8
148. Liew MNY, Kua KP, Lee SWH, Wong KK. SARS-CoV-2 neutralizing antibody bebtelovimab – a systematic scoping review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2023 Aug 28;14:1100263. doi:10.3389/fimmu.2023.1100263
149. Dougan M, Azizad M, Chen P, Feldman B, Frieman M, Igbinalolor A, et al. Bebtelovimab, alone or together with bamlanivimab and etesevimab, as a broadly neutralizing monoclonal antibody treatment for mild to moderate, ambulatory COVID-19 [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2022 [cited 2025 Dec 3]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.03.10.22272100>
doi:10.1101/2022.03.10.22272100

150. Miljković N, Gibbons N, Batista A, Fitzpatrick RW, Underhill J, Horák P. Results of EAHP's 2018 Survey on Medicines Shortages. *Eur J Hosp Pharm*. 2019 Mar;26(2):60–5. doi:10.1136/ejpharm-2018-001835
151. Miljković N, Polidori P, Leonardi Vinci D, Kuruc Poje D, Makridaki D, Kohl S, et al. Results of EAHP's 2023 shortages survey. *Eur J Hosp Pharm*. 2025 Jul;32(4):307–15. doi:10.1136/ejpharm-2024-004090
152. Jaberidoost M, Nikfar S, Abdollahiasl A, Dinarvand R. Pharmaceutical supply chain risks: a systematic review. *DARU J Pharm Sci*. 2013 Dec;21(1):69. doi:10.1186/2008-2231-21-69
153. Aronson JK, Heneghan C, Ferner RE. Drug shortages. Part 1. Definitions and harms. *Brit J Clinical Pharma*. 2023 Oct;89(10):2950–6. doi:10.1111/bcp.15842
154. Callaway Kim K, Rothenberger SD, Tadrous M, Hernandez I, Gellad WF, Devine JW, et al. Drug Shortages Prior to and During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2024 Apr 5;7(4):e244246. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.4246
155. Павлова Г. Осигуреност на лекарите с лични предпазни средства по време на COVID-19. Здравна политика и мениджмънт. 2021;21(1):5–10.
156. Ranney ML, Griffeth V, Jha AK. Critical Supply Shortages — The Need for Ventilators and Personal Protective Equipment during the Covid-19 Pandemic. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18). doi:10.1056/NEJMp2006141
157. Gibbard P. A Model of Search with Two Stages of Information Acquisition and Additive Learning. *Management Science*. 2022 Feb;68(2):1212–7. doi:10.1287/mnsc.2021.4150
158. Saeed G, Kohler JC, Cuomo RE, Mackey TK. A systematic review of digital technology and innovation and its potential to address anti-corruption, transparency, and accountability in the pharmaceutical supply chain. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2022 Aug 3;21(8):1061–88. doi:10.1080/14740338.2022.2091543
159. Vogler S, Paris V, Ferrario A, Wirtz VJ, De Joncheere K, Schneider P, et al. How Can Pricing and Reimbursement Policies Improve Affordable Access to Medicines? Lessons Learned from European Countries. *Appl Health Econ Health Policy*. 2017 Jun;15(3):307–21. doi:10.1007/s40258-016-0300-z
160. Yadav P. Digital Transformation in the Health Product Supply Chain: A Framework for Analysis. *Health Systems & Reform*. 2024 Dec 17;10(2):2386041. doi:10.1080/23288604.2024.2386041
161. Joosse IR, Tordrup D, Glanville J, Mantel-Teeuwisse AK, Van Den Ham HA. A systematic review of policies regulating or removing mark-ups in the pharmaceutical supply and distribution chain. *Health Policy*. 2023 Dec;138:104919. doi:10.1016/j.healthpol.2023.104919
162. Seidman G, Atun R. Do changes to supply chains and procurement processes yield cost savings and improve availability of pharmaceuticals, vaccines or health products? A systematic review of evidence from low-income and middle-income countries. *BMJ Glob Health*. 2017 Apr;2(2):e000243. doi:10.1136/bmjgh-2016-000243

163. EuropeanCommission. SigningceremoniesforJointProcurement Agreement.
164. EuropeanCommission. JOINT PROCUREMENT AGREEMENT TO PROCURE MEDICAL COUNTERMEASURES [Internet]. Available from: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/jpa_agreement_medicalcountermeasures_en_0.pdf
165. Mcevoy E, Ferri D. The Role of the Joint Procurement Agreement during the COVID-19 Pandemic: Assessing Its Usefulness and Discussing Its Potential to Support a European Health Union. *Eur j risk regul.* 2020 Dec;11(4):851–63. doi:10.1017/err.2020.91
166. Communication from the Commission — Guidance from the European Commission on using the public procurement framework in the emergency situation related to the COVID-19 crisis. *Official Journal of the European Union.*
167. Yukins C, Chimia AL, Butler L, Arrowsmith S, editors. *Public procurement in (a) crisis: global lessons from the COVID-19 pandemic.* First edition. London [England]: Hart Publishing; 2021. 1 p. doi:10.5040/9781509943067
168. Azzopardi-Muscat N, Schroder-Bäck P, Brand H. The European Union Joint Procurement Agreement for cross-border health threats: what is the potential for this new mechanism of health system collaboration? *HEPL.* 2017 Jan;12(1):43–59. doi:10.1017/S1744133116000219
169. COVID-19 ProcurementActions, MedTechEurope, 25 May 2020.
170. European Health Union. Commissionsecuresalmost 3.5 million COVID-19 treatmentsthroughjointprocurementcontract, EuropeanCommission, 2022 [Internet]. Available from: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_22_6491
171. European Health Union. HERA signsJointProcurementcontractforPandemicInfluenzaVaccine, EuropeanCommission, 2022.
172. EuropeanCommission. HERA securesupto 2 milliondosesofthemonkeypoxvaccine", 2022 [Internet]. Available from: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_22_6766
173. Недев О, Гълева С, Григоров Е. Електронната платформа за закупуване на лекарства за болниците – ново предизвикателство пред фармацевтите. *Годишник по Болнична фармация.* 2017;3(1):13–8.
174. Allen WB. The Logistics Revolution and Transportation. *The ANNALS of the American Academy of Political and Social Science.* 1997 Sep;553(1):106–16. doi:10.1177/0002716297553001010
175. Pfohl HC. *Logistics Systems: Business Fundamentals* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2022 [cited 2025 Dec 15]. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-662-64349-5> doi:10.1007/978-3-662-64349-5
176. Cvetanovski F, Kocev N, Tonic-Ribarska J, Trajkovic-Jolevska S. Good Distribution Practice in preserving the integrity and safety of the supply chain of pharmaceuticals. *Maced Pharm Bull.* 2020 Oct 29;66(03):193–4. doi:10.33320/maced.pharm.bull.2020.66.03.096

177. Bigdeli M, Jacobs B, Tomson G, Laing R, Ghaffar A, Dujardin B, et al. Access to medicines from a health system perspective. *Health Policy and Planning*. 2013 Oct 1;28(7):692–704. doi:10.1093/heapol/czs108
178. Zighan S, Dwaikat NY, Alkalha Z, Abualqumboz M. Knowledge management for supply chain resilience in pharmaceutical industry: evidence from the Middle East region. *IJLM*. 2024 Jun 28;35(4):1142–67. doi:10.1108/IJLM-05-2022-0215
179. Lau YY, Dulebenets MA, Yip HT, Tang YM. Healthcare Supply Chain Management under COVID-19 Settings: The Existing Practices in Hong Kong and the United States. *Healthcare*. 2022 Aug 16;10(8):1549. doi:10.3390/healthcare10081549
180. Conigliaro P, Triggianese P, Ippolito F, Lucchetti R, Chimenti MS, Perricone R. Insights on the Role of Physical Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Drug Development Research*. 2014 Nov;75(S1). doi:10.1002/ddr.21196
181. Glencross A. The EU to the rescEU? Assessing the geopolitics of the EU’s medical stockpile. *European View*. 2022 Apr;21(1):48–55. doi:10.1177/17816858221088368
182. Rios CI, Cassatt DR, DiCarlo AL, Macchiarini F, Ramakrishnan N, Norman M, et al. Building the Strategic National Stockpile Through the NIAID Radiation Nuclear Countermeasures Program. *Drug Development Research*. 2014 Feb;75(1):23–8. doi:10.1002/ddr.21163
183. Forman R, Mossialos E. The EU Response to COVID-19: From Reactive Policies to Strategic Decision-Making. *J of Common Market Studies*. 2021 Sep;59(S1):56–68. doi:10.1111/jcms.13259
184. Дневен ред на заседание на Министерския съвет на 21.10.2020 г. РЕШЕНИЕ ЗА ОДОБРЯВАНЕ СКЛЮЧВАНЕТО НА ДОГОВОРИ ЗА ОСИГУРЯВАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ VEKLURY (INN REMDESIVIR) [Internet]. Available from: <https://www.gov.bg/bg/prestentar/zasedaniya-na-ms/dneven-red-na-zasedanie-na-ministerskiya-savet-na-21-10-2020-g>
185. Петрова Г, Петкова В, Гетов И, Стоименова А, Савова А, Манова М, et al. СОЦИАЛНА ФАРМАЦИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧНО ЗАКОНОДАТЕЛСТВО. *Инфофарма ЕООД*; 2017. 360 p.
186. Веков Т. Социална фармация и фармацевтично законодателство. 2014. 476 p.
187. Вълчева К. Общности политики и регулации срещу фалшивите лекарствени средства и медицински продукти. *Общество и право*. 2018;(2):59–71.
188. Изпълнителна агенция по лекарствата. Инструкции за управление на сигнали при верификация и отписване на лекарствата след 09 февруари 2019 г. [Internet]. Available from: <https://www.bda.bg/images/stories/documents/verifikacia/Managing%20Alerts%20Guidelines%20BG%20v%201.0.pdf>