

ДО Министър-председателя на Република България
GIS@government.bg

Копия до Министър на здравеопазването
delovodstvo@mh.government.bg
Главен държавен здравен инспектор
akunchev@mh.government.bg
Изпълнителен директор на Изпълнителна агенция по лекарствата
bda@bda.bg

ПРЕДЛОЖЕНИЕ

От н.с. инж. Димчо Иванов Димов
гр. Варна, имейл: d_dimovcs@yahoo.co.uk

ОТНОСНО лекарствен препарат, потенциално ефективен при средно тежки и тежки случаи на коронавирусна инфекция

Уважаеми г-н Премиер,

Обръщам се към Вас и Националния оперативен щаб, тъй като темата е български лекарствен продукт за лечение на инфекция с коронавирус COVID-19.

Занимавам се с традиционни лекарствени средства от 1981г. От 2002г. разполагам с разработен препарат, който действа много добре при грип и херпес симплекс 1 инфекции.

Имам основания да считам, че същият ще е ефективен и при коронавируси поради родството на важни белтъци в мембраните им с тези на грипния вирус. Предвид професионалния ми опит, степента на истинност на това твърдение е около 80%.

Досега лекарственият продукт не е изпитван клинично поради силна съпротива от субективен характер, а и не е бил жизнено актуален при грип. Затова не е и патентован.

За съжаление, разбирам от лекарства, но не и от сложни административни процедури. Особено в сегашните условия на епидемия и извънредно положение.

Лекарството обаче съм го изпитвал многократно върху мен, като след 2002г. не съм боледувал от грип, без ваксинации. Подобен ефект получих при няколко доброволци с грип и много случаи на херпес.

Ето защо Ви моля за съдействие за започването на клинично изпитване на препарата, както и за евентуалното му патентоване, за да остане патентът български.

Предлагам първоначално да изготвя лекарство, достатъчно за лечението на 300 средно тежки или тежки случаи. Разходите за основното вещество – алфа токоферил ацетат и необходимите реагенти ще са минимални – под 300 лева. Необходима ми е обаче лаборатория с подходящо оборудване. Такава има в Медицинския университет – Варна, в Генерал Тошево, а вероятно и на много други места.

За изготвянето на продукт с чистота около 60% са нужни не повече от 10 дни. Именно такъв съм изпитвал върху себе си и доброволците. За допречистване и увеличаване на вероятността за успешно лечение са необходими още около 2 дни.

Приложения:

1. Кратко описание на препарата – 1 стр.
2. Писмо № 01-06-14/01.04.2020г. от Министерство на здравеопазването – 3 стр.
3. Сравнителен анализ на някои потенциални лекарства, 11.04.2020г. – 2 стр.

гр. Варна, 11.04.2020г.

С уважение:
Н.с. инж. Димчо Димов

ПРЕПАРАТ, ПОТЕНЦИАЛНО ЕФЕКТИВЕН ПРИ ТЕЖКИ СЛУЧАИ НА КОРОНАВИРУСНА ИНФЕКЦИЯ

1. Произход на препарат: дериват на алфа токоферол, съдържащ епоксигрупа с алкилиращи свойства за (мембрано асоциирани) азотсъдържащи белтъци и/или нуклеинови киселини.

2. Механизъм на действие при грип (независим от мутациите на щама): тъй като препаратът е асоцииран (включен) в мембраната на грипния вирус, той алкилира трансмембранната част на протеин М2, след което той загубва свойствата си на йонен канал. Ефектът е, че вирусът не може да проникне в клетката чрез пенетрация. Механизмът е близък до този на ремантадин, но различен от този на тамифлу, който е инхибитор на невраминидазата.

3. Предклиника при доброволци:

- Лично аз не съм боледувал от грип от 2002 г. насам, без ваксинации. При продроми, след слабо неразположение за 5-6 часа – колкото по рано, толкова по добре, прилагам екстрена профилактика. Вземам *per os* установена доза и още 1-2 дози през 8 часа и инфекцията не се развива. След 2002 г. не съм развивал и херпес симплекс 1 (също обвит вирус, но много по-едър, ДНК вирус).

- Аналогични изпитания съм правил при още трима доброволци, макар и със закъснение от 8-12 часа. След елиминиране на увредените клетки, доброволците се възстановяват за 1-2 дена, без усложнения. Екстрената профилактика на пациента през първите 8-10 часа е предпоставка за много по-леко протичане на заболяване от грип.

- Имам много наблюдения при херпес симплекс 1, при третиране с препаратa под формата на маз. Ако се започне в продромалния стадий, лезия изобщо не се развива.

4. Защо смятам, че препаратът ще е ефективен при коронавирусна инфекция (около 80% степен на истинност): възможният механизъм е аналогичен на този при грип, но се алкилират протеини М и Е на коронавируса и се блокира неговата пенетрация.

5. Несъвместимости: препаратът е несъвместим с аспирин, ибупрофен и други нестероидни противовъзпалителни препарати.

6. Възможни странични ефекти: слабо повишаване (неизяснено) съсирваемостта на кръвта. Този ефект се потиска с 50-75 мг дипиридамол (антистенокардин). Друг потенциално животозастрашаващ ефект е свръхреакция на имунната система – цитокинна буря, която при необходимост може да се потисне с кортикостероиди.

7. Досегашни опити за узаконяване на препаратa: неуспешни, поради силна съпротива от субективен характер. Вероятната причина може да е относително ниската му цена, която е определяща за интереса на фармацевтичните компании.

8. Потенциална реализация на предложението: макар и да не се съобщава за тежки случаи у нас, такива ще има. Готов съм да се включа в колектив, ангажиран с такива случаи.

гр. Варна, март 2020г.

Н.с. инж. Димчо Димов

d



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Заместник-министър на здравеопазването

Recoverable Signature

01-06-14/ 01.04.2020

документ,
регистриран от
id by: Aneta Lyubanova Todorova

ДО

Г-ЖА МАЯ СЛАВЧЕВА

ДИРЕКТОР НА ДИРЕКЦИЯ „КАНЦЕЛАРИЯ“

АДМИНИСТРАЦИЯ НА ПРЕЗИДЕНТА НА РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

КОПИЕ ДО

ИНЖ.ДИМЧО ДИМОВ

E-mail: d_dimovcs@yahoo.co.uk

ИНЖ. ГЕОРГИ ДИМОВ

E-mail: et_georgi_dimov@mail.bg

На Ваш № 94-00-566-1/30.03.2020 г.

На Наш №01-06-14/30.03.2020 г.

ОТНОСНО: Лечение на инфекция с коронавирус (COVID-19)

УВАЖАЕМА ГОСПОЖО СЛАВЧЕВА,

Във връзка с постъпило в Министерство на здравеопазването Ваше писмо относно получено предложение за лечение на инфекция с коронавирус (COVID-19), Ви информирам следното:

Пускането на пазара лекарствени продукти се осъществява след получаване на разрешение за употреба, издадено по реда на Глава трета от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ). В процедурата по разрешаване за употреба следва да бъдат представени резултати от фармацевтични (физико-химични, биологични или микробиологични), предклинични (токсикологични и фармакологични) и клинични изпитвания, проведени по реда на Глава четвърта на ЗЛПХМ. На територията на Република България разрешение за употреба на лекарствен продукт се издава от изпълнителния директор на Изпълнителната агенция по лекарствата на физическо или юридическо лице, което е установено на територията на държава членка.

При необходимост от повече информация, заинтересованите лица могат да се обърнат към Изпълнителната агенция по лекарствата – компетентният орган в областта на провеждане на клинични изпитвания на лекарствени продукти и оценка на качеството, ефикасността и безопасността на лекарствените продукти във връзка с разрешаването им за употреба.

Съгласно нормативните изисквания, лечението на заболяванията в Република България се осъществява съгласно приетите с наредби фармако-терапевтични ръководства по съответните медицински специалности, които включват критерии за оценка на резултата от прилаганата терапия и алгоритми за лечение с лекарствени продукти, съгласувано със съответния експертен съвет по медицинска специалност или медицинска дейност, създаден по реда на чл. 6а, ал. 1, т. 1 от Закона за здравето.

В условията на нововъзникналата пандемия от коронавирус, когато липсва етиологично лечение и ваксина, от компетентните медицински специалисти се следват препоръките за лечение на Световната здравна организация, които са публикувани и на интернет-страницата на Министерство на здравеопазването.

С цел въвеждане на единен терапевтичен подход, към Министерския съвет на Република България е създаден Медицински експертен съвет, който включва специалисти от основните медицински специалности, които имат отношение към диагностиката и лечението на COVID-19 и неговите органни усложнения.

Целта на новосъздадения орган е консултиране на държавните институции и информиране на обществеността във връзка с пандемията, причинена от COVID-19. Медицинският съвет ще се съсредоточи върху медицинските аспекти на коронавирусната инфекция и ще изпълнява функции, свързани с изготвяне на алгоритми за поведение и лечение при пациенти с коронавирус, на базата на официално възприети европейски и международни ръководства, както и на базата на терапевтични алгоритми, изготвени от

създадените по реда на Закона за здравето експертни съвети по инфекциозни болести, вирусология и микробиология.

Определянето на мястото на лекарствените продукти или други методи за лечение в терапевтичните схеми за лечение на COVID-19, е изцяло от компетентността на лекарите-специалисти, на които по закон или със заповед е възложено да изготвят терапевтични ръководства за лечение на инфекция с коронавирус

 Recoverable Signature

X Бойко Пенков

Д-р Бойко Пенков
Заместник-министър на здравеопазването
Signed by: Boyko Marinov Penkov

Коронавирус COVID-19 и някои потенциални лекарства срещу инфекции с него. Сравнителен анализ.

1. Хлорохин (Chloroquinum, Chloroquine – $C_{18}H_{26}ClN_3$) е антималяриен препарат със следния механизъм на действие. Той прониква по дифузия в плазмодия и преминава в солева форма, която не може да напусне клетката. Плазмодият се храни с хемоглобин, като усвоява само белтъчната част и остава фрагментът хем, който е част от протеин-минералното съединение на хемоглобина, заедно с белтъка глобин. Хемът е токсичен за плазмодия, поради което има естествен механизъм за утаяването му в нетоксична кристална форма. Този процес се блокира от хлорохина и в резултат се получава още по токсичен комплекс, поради което е изключително важна дозировката. Основната функция на хемоглобина е да пренася кислород. Намаленото му количество може да доведе до хипоксия и необходимост от механична вентилация с обдишващи апарати (респиратори).

Посочените особености обаче нямат пряка връзка с механизма на евентуална активност на хлорохина при коронавирусни инфекции, тъй като в COVID-19 няма хемоглобин. Друга възможност е, евентуално, хлорохинът да има афинитет към каналния белтък E на коронавируса, подобно на ремантадина към каналния белтък M2 на грипния вирус. Този процес при грипа е изследван и доказан. При COVID-19 е само предположение, без данни за IC50 (концентрация на 50% инхибиране). От друга страна, при повечето сегашни щамове на грипа и ремантадинът вече не действа поради мутации в неконсервативната част на белтъка M2. Клиничният ефект на хлорохина е твърде субективно оценяван, за да бъде категорично препоръчван, като се вземат предвид и страничните му ефекти.

2. Авиган (Avigan), известен още като Фавипиравир (Favipiravir) е неприроден аналог на пиримидиновите бази, типичен антиметаболит. Установено е, че блокира вирусния ензим РНК-зависима РНК полимераза. Доколко се намесва в сложния комплекс от реакции на синтез на нуклеинови киселини в неинфектирана клетка, засега не може да се прецени. Досега не е доказана ефективност срещу COVID-19. Добре е, че е проста структура и не е скъп, поради което Япония е готова да го предостави безвъзмездно, но правилно се въздържа от изводи за неговата ефективност. По същество, Авиган е представител на широка лекарствена група, която наричам „антиметаболитна плесен“. Повечето от тези препарати са прескъпи, слабо ефективни, с висока токсичност и множество странични ефекти, поради което използването им е допустимо само при пандемии. Освен това, заради тях може да се блокира развитието при други препарати, с друг механизъм на действие, евентуално много по специфичен и резултатен. Затова преценката дали авиганът да се препоръча за масова употреба, е по скоро работа на клиницистите.

3. Ивермектин (Ivermectin – $C_{95}H_{146}O_{28}$) е противопаразитен препарат. Съвсем скоро е доказано, че коронавируса се прикрепват към клетката върху ензим ACE2 (ангиотензин конвертиращ ензим 2). Ивермектинът също има афинитет към този ензим. Оттам е идеята да се използва ивермектин, който конкурентно да пречи на коронавируса да се прикрепват към клетката. Проблемът идва оттам, че донякъде се нарушава принципът на Парацелз „дозата прави лекарството“. Докато при паразитни болести максималната доза за възрастен е 15 мг еднократно, при случай на коронавирусна инфекция, за да се достигне концентрация на 50% инхибиране IC50 2-3 μ M, са необходими 100 мг. Според мене, е оптимално да се дават по 15 мг, да се забави поне частично развитието на инфекцията.

4. Цитосан (Citosan, цито – клетка, сан – лекувам). Препаратът е моя разработка. Представлява дериват на алфа токоферол, съдържащ епоксигрупа. Изпитвал съм го при мен и при няколко доброволци с грип. Аз не съм боледувал от грип от 2002 година, без ваксинации, въпреки че многократно съм се заразявал. Изпитвал съм го много пъти при херпес симплекс 1. Най-вероятният механизъм за действието му при грип е следният: в мембраната на вируса се съдържа белтък М2, който играе ролята на протонна помпа за промяна на рН в ендозомата при проникването на вируса в клетката. Този белтък се състои от три части – извънмембранна, трансмембранна и вътремембранна. В трансмембранната част се съдържат т.нар. сензорен и т.нар. портален (gate) участъци. В сензорния участък е аминокиселината хистидин, в порталния – триптофан. И в двете аминокиселини има хетероцикли, съдържащи азот, който лесно може да реагира с епоксигрупата на препарата. При това белтък М2 губи свойствата си на протонна помпа и вирусът не може да проникне в клетката. Подобен резултат може да се очаква при белтък Е на коронавируса. В трансмембранната му част се съдържат треонин и серин, чиито хидроксилни групи могат да реагират с епоксигрупата, при което белтъкът променя конфигурацията си и губи свойствата си. А той е необходим в няколко етапа на развитието на вируса: проникване, компоновка, пъпкуване, отделяне.

гр. Варна, 11.04.2020г.

С уважение:

Н.с. инж. Димчо Димов