

ПРОФИЛАКТИКА НА COVID-19

Допълнение към „Интерактивен справочник за лечение на COVID-19“

Данните за ваксините
се променят
ежедневно и затова
авторите не
претендират за
актуалността на
информацията
представена в тази
работа.

АВТОРИ:

Д-р Георги Димитров

Д-р Трифон Вълков

Д-р Димитър Димитров



БЪЛГАРСКИ ЛЕКАРСКИ СЪЮЗ



мРНК
ваксина



Рекомбинантна
ваксина



Векторна
ваксина



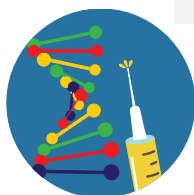
Деактивирана
ваксина

Ваксини^[1, 2]:

Единствената ефективна мярка за **превенция** на COVID-19 е **ваксинацията**. Понастоящем нито една ваксина срещу SARS-CoV-2 не е одобрена от Администрацията по храните и лекарствата (FDA), САЩ и EMA, ЕС. През декември 2020 г. FDA и EMA издадоха разрешения за спешна употреба [Emergency use authorization (EUA)] на две иРНК ваксини, BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) и mRNA-1273 (Moderna). През февруари 2021 г. FDA издаде EUA на векторна ваксина базирана на човешки аденовирус тип 26 (Ad26); Ad26.COVS (Johnson & Johnson / Janssen). Същевременно EMA одобри векторната ваксина на AstraZeneca; ChAdOx1 през февруари 2021 г. BNT162b2 и mRNA-1273 може да се прилагат на лица на възраст ≥ 12 и ≥ 16 години, съответно, докато Ad26.COVS може да се дава на лица на възраст ≥ 18 години. В момента се провеждат клинични изпитвания за тези ваксини в по-млади възрастови групи. Проучванията показват, че имунитетът, получен по естествен път, не е толкова ефективен, нито трае толкова дълго, колкото този, постигнат след ваксинация [3, 4]. „**Ваксинационни флашкарти**“, сравняващи всички известни до сега ваксини, бяха създадени на няколко езика от Etienne Raimondeau, биохимик в Университета Оксфорд.

1

➤ **Pfizer-BioNTech (BNT162b2) и Moderna (mRNA-1273) – одобрени за спешна употреба**



- ❖ **Платформа:** **иРНК** ваксини, получили разрешение за спешна употреба.
- ❖ Всяка се дава в 2 интрамускулни дози с интервал 3-4 седмици.

- След **инжектиране** ваксинните частици се срещат с макрофаги и дендритни клетки, сливат се с тях и освобождават иРНК в тяхната цитоплазма. (иРНК **не навлиза в ядрото** и не взаимодейства с ДНК на гостоприемника и е с $T_{1/2}=10\text{ч}$).
- **Показват съответно 95% и 94% ефикасност** (~70% срещу Индийския вариант) за предотвратяване на лабораторно потвърден симптоматичен COVID-19 след втората доза, в големи плацебо контролирани проучвания. Pfizer е 91% ефективен при защита срещу южноафриканския вариант. *Одобрени за онкологични пациенти и пациенти над 16 години.
- Ваксината Pfizer може да се съхранява при нормални температури на медицински фризери **от -15°C до -25°C до 2 седмици**, в сравнение с необходимите преди това условия за съхранение между -60°C и -80°C в продължение на 6 месеца.
- Неблагоприятни ефекти: Чести са нетежките локални и системни странични ефекти (напр. болка, треска, умора, главоболие). иРНК ваксините съдържат повече алергени от колкото векторните. Въпреки това, тежките неблагоприятни ефекти са изключително редки (напр. **Анафилаксия: $<0.0005\%$; Миокардит: $<0.001\%$** след втора доза при $<30\text{г.}$).



мРНК
ваксина



Рекомбинантна
ваксина

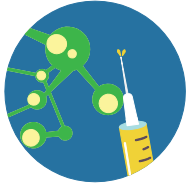


Векторна
ваксина



Деактивирана
ваксина

➤ **Novavax (NVX-CoV2373) – очаква одобрение до края на 2021**



- Показва **89%**

❖ **Платформа:** ваксина с рекомбинантни протеинови наночастици, съставена от тримерни „Spike - гликопротеини“ и мощен адювант (**извънклетъчна ваксина**, която се поема от АПК).

❖ Дава се в 2 интрамускулни дози с интервал от 21 дни. Съхранява се при -15°C до -25°C до 2 години.

ефикасност срещу Британски вариант (V.1.1.7), но само 49% срещу варианта от Южна Африка в проучване фаза III.

- Неблагоприятни ефекти: умора, главоболие, мialгии и / или неразположение.

➤ **AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19/Vaxzevria, Университета в Оксфорд и Института за серум в Индия) – одобрена за спешна употреба**



- Показва

62%-90% ефикасност, 10% спрямо южноафриканския вариант. *В Германия се препоръчва само за >60 годишни, поради възможната асоциация с тромбоза; **CVST (~1/250хил случаи)** + тромбоцитопения до 2 седмици след първата доза (подобява на ХИТ). Фатален изход се наблюдава при ~1/1.38мил [5].

- Неблагоприятни ефекти: умора, главоболие и треска са относително чести след получаване на ваксината и са по-тежки при до 10% от пациентите.



мРНК
ваксина



Рекомбинантна
ваксина



Векторна
ваксина



Деактивирана
ваксина

➤ **Janssen (Ad26.COV2.S) – одобрена за спешна употреба**



- ❖ **Платформа:** репликационно некомпетентен аденовирусен вектор „26“, който експресира стабилизиран „Spike“ протеин.
- ❖ Дава се в **1 интрамускулна доза** или 2 дози с интервал от 56 дни.

- Фаза I / II проучване

показва високи нива на неутрализиращи антитела след единична доза ваксина при здрави индивиди на възраст 18–85 години.

- Показва **66% ефикасност** при предотвратяване на умерен до тежък COVID-19, започвайки от 14 дни след ваксинацията; ефикасността срещу тежко заболяване е 85% и 57% срещу южноафриканския вариант.
- Неблагоприятни ефекти: Треска, умора, главоболие и миалгия са чести. Системните нежелани реакции от степен III варират от 9% –20%, в зависимост от дозата на ваксината. *Докладвано е за тромботичен тромбоцитопеничен синдром при < 1 / 1 мил случаи.

➤ **CanSino Biologics (Ad5-based COVID-19 vaccine) – не е одобрена от EMA /**

FDA



- ❖ **Платформа:** репликационно некомпетентен аденовирусен вектор „5“, който експресира „Spike“ протеина. Дава се като **1 интрамускулна доза**.

- Имуногенен след 28 дни, но както съществуващият имунитет към аденовирус 5, така и по-напредналата възраст са свързани с по-ниски титри на неутрализиращи антитела, което вероятно ограничава нейната полезност в зона с висок съществуващ имунитет към вектора.
- Неблагоприятни ефекти: само „леки до умерени“ локални и системни реакции.
- Лицензирана в Китай за ограничена употреба от военните.



мРНК
ваксина



Рекомбинантна
ваксина



Векторна
ваксина



Деактивирана
ваксина

➤ **Gam-COVID-Vac/Sputnik V (Gamaleya Institute) – не е одобрена от ЕМА / FDA**



- Предлага се в Русия

и няколко други държави, включително Мексико.

- **Ефикасност: "91%" на 21-ви ден след първата доза.**
- Странични ефекти: локалните и системни грипоподобни реакции са по-чести, без да се отбелязват сериозни нежелани събития.

- ❖ **Платформа:** два „репликационно некомпетентни“ аденовирусни вектора, които експресират цял, нефрагментиран, „Spike“ протеин.
- ❖ Приема се като интрамускулна доза аденовирус вектор „26“, последвана от бустерна доза на аденовирус вектор „5“, 21 дни по-късно.

➤ **BBIBP-CorV (Sinopharm) – не е одобрена от ЕМА / FDA ; Одобрена от СЗО за спешна употреба**



- Показана е
79%

ефективност при фаза III проучвания в Обединените арабски емирства (ОАЕ) срещу инфекция COVID-19, със „**86% ефективност**“ при предотвратяване на умерени и тежки случаи на заболяването.

- Странични ефекти: „няма описани сериозни такива“.
- Тази ваксина се предлага в Китай и някои други страни, включително ОАЕ.

- ❖ **Платформа:** инактивирана ваксина на базата на SARS-CoV-2 изолат от пациент в Китай, с адювант на алуминиев хидроксид (**жива атенюирана вирусна ваксина**).

- ❖ Дава се в 2 интрамускулни дози с интервал от 28



мРНК
вакцина



Рекомбинантна
вакцина



Векторна
вакцина



Деактивирана
вакцина

➤ **CoronaVac (Sinovac) – не е одобрена от ЕМА / FDA**



- ❖ **Платформа:** инактивиран SARS-CoV-2 вирус, разработен в Китай, с адювант на алуминиев хидроксид (**жива атенюирана вирусна вакцина**).
- ❖ Дава се в **2 интрамускулни дози** с интервал от 28 дни.

- Ефикасност: различава се в докладите от различни страни. **50,4% ефективни** в бразилски клинични изпитвания, 91,3% ефективни в Турция и 65,3% ефективни в Индонезия.
- Странични ефекти: „изглежда безопасна“ при различни проучвания.

NB! Въпреки че количеството на антителата и Т-кълърите може да спадне в рамките на месеци след ваксинацията, съществуват памет В-клетки и памет Т-клетки; те могат да запазят информация за коронавируса в продължение на много години. Понастоящем само иРНК ваксините са одобрени за употреба при пациенти с онкологични заболявания [6]. Няма абсолютни **противопоказания** за ваксиниране на лица с автоимунни заболявания (т.е. Хашимото, лупус, ревматоиден артрит). Напротив, рисковете от ваксинацията са далеч по-малки от рисковете от „дива инфекция“ [7-9]. Според **CDC**, човек трябва да бъде ваксиниран, дори и ако е имал предишна инфекция със SARS-CoV-2, веднага щом настъпи клиничното възстановяване. Ваксината действа като "бустер", който засилва имунния отговор. **Защитният титър се счита за > 1050 AU / ml** на неутрализиращи антитела.

Ваксинацията на кърмачки е препоръчителна, тъй като неутрализиращите антитела (IgA, IgG) предавани чрез кърмата, са потенциално протективни за кърмачето от развитие на К-19 (пасивен имунитет) [10]. До моментните препоръки за поведението след ваксинация могат да се **видят тук**, и зависят от ваксинационния статус на обществото.

*иРНК от ваксината в крайна сметка се унищожава от клетката, без да влияе на клетъчния геном! В момента вървят проучвания (като **Com-COV**) проверяващи дали смесването на различните ваксини е ефикасно и безопасно.

Данните за руската и някои от китайските ваксини не са **достатъчно достоверни поради липса на рецензирани клинични проучвания и доклади от тях.

***В условията на пандемия привилегията за избор на **вакцина** е ограничена. Като цяло, всички **разрешени от ЕМА/FDA ваксини** имат 99.9% ефикасност за предотвратяване на тежка/критична болест както и от фатален изход (~1/200 случаи)! Делът на населението, което трябва да бъде ефективно имунизирано, за да предотврати трайно разпространение на инфекцията, трябва да бъде по-голям от $1 - 1/R_0$ (при К-19 това е > 65%). За жалост, Тъй като SARS-CoV-2 е динамичен, при евентуална поява на нов щам, ще се наложи **наново достигане** до „колективен имунитет“.



мРНК
вакцина



Рекомбинантна
вакцина



Векторна
вакцина



Деактивирана
вакцина

ИЗТОЧНИЦИ

1. *EU Vaccines Strategy*. 2021; Available from: https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/public-health/eu-vaccines-strategy_en.
2. Creech, C.B., S.C. Walker, and R.J. Samuels, SARS-CoV-2 Vaccines. *JAMA*, 2021. **325**(13): p. 1318-1320.
3. Shah, J., et al., IgG and IgM antibody formation to spike and nucleocapsid proteins in COVID-19 characterized by multiplex immunoblot assays. *BMC Infectious Diseases*, 2021. **21**(1): p. 325.
4. Doria-Rose, N., et al., Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 2021.
5. *Diagnosis and Management of Cerebral Venous Sinus Thrombosis with Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia*. *Stroke*. **0**(0).
6. Giesen, N., et al., 2021 update of the AGIHO guideline on evidence-based management of COVID-19 in patients with cancer regarding diagnostics, viral shedding, vaccination and therapy. *Eur J Cancer*, 2021. **147**: p. 154-160.
7. Westra, J., et al., Vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*, 2015. **11**(3): p. 135-45.
8. Furer, V., et al., 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*, 2020. **79**(1): p. 39-52.
9. *rheumatology, A.c.o. COVID-19 Vaccine Clinical Guidance Summary for Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases*. 2021; Available from: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/COVID-19-Vaccine-Clinical-Guidance-Rheumatic-Diseases-Summary.pdf>.
10. Perl, S.H., et al., SARS-CoV-2-Specific Antibodies in Breast Milk After COVID-19 Vaccination of Breastfeeding Women. *JAMA*, 2021.