

КЛІНІКО-ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА COVID-19 ЛЕГКОГО ПЕРЕБІГУ ТА НАЯВНІСТЮ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ПРОГРЕСУВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ

О. К. Яковенко^{1,A,B,F}, Р. Є. Сухін^{2,C,D,E}, Г. Б. Капітан^{*2,C,D,E}, О. Я. Дзюблик^{2,A,F}, В. А. Ячник^{2,C,E}, Н. В. Суртаєва^{3,C,E}

¹ КП «Волинська обласна клінічна лікарня», Луцьк, Україна

² ДУ «Національний інститут фізіотерпії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМНУ», Київ, Україна

³ Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

A — концепція та дизайн дослідження; B — збір даних; C — аналіз та інтерпретація даних; D — написання статті; E — редагування статті; F — остаточне затвердження статті

Резюме. Питання лікування COVID-19 досі залишаються складною проблемою в усьому світі в наслідок широкої розповсюженості захворювання, особливостей його перебігу, розвитку ускладнень та через величезні економічні збитки суспільства.

Мета роботи — вивчити клінічну ефективність, безпеку та економічну доцільність застосування амінокапронової кислоти (АКК) в лікуванні пацієнтів з легкою формою COVID-19 та наявністю модифікуючих перебіг факторів ризику в порівнянні з нірматрелвіром/ритонавіром та симптоматичною терапією.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 96 пацієнтів з легким перебігом COVID-19 та наявністю факторів підвищеного ризику прогресування захворювання до тяжкої форми (похилий вік; надмірна маса тіла; вагітність; хронічна хвороба нирок; цукровий діабет; первинний або вторинний імунодефіцит; серцево-судинні захворювання; хронічні захворювання легень та ін.). В залежності від використаної схеми лікування всі пацієнти були розподілені на три групи. Пацієнти 1-ї групи (n = 33) отримували інгаляції АКК через компресорний інгалятор (небулайзер), пацієнти 2-ї (n = 31) — противірусну терапію комбінованим препаратом нірматрелвіром/ритонавіром, а пацієнти 3-ї (n = 32) — симптоматичну інгаляційну терапію препаратом Ектобріс. В ході дослідження аналізували клінічний стан, прояви окремих симптомів захворювання, небажаних явищ, якість життя хворих, а також показники вартості медикаментозного лікування. Ефективність лікування оцінювали за клінічним станом пацієнта на 1-й, 3-й, 8-й та 14-й день спостереження. Безпеку терапії оцінювали за частотою виникнення небажаних явищ, їх тяжкістю та появою клінічно значущих змін показників лабораторних досліджень.

Результати. На підставі аналізу динаміки окремих симптомів було встановлено, що на 8-й день лікування в 1-й та 2-й групах спостерігалось більш швидке та достовірне (p < 0,05) зменшення основних клінічних проявів захворювання в порівнянні з хворими 3-ї групи. Але наприкінці лікування його ефективність в усіх групах була практично однаковою (p > 0,05), оскільки одужання було досягнуто в 1-й, 2-й та 3-й групах у 84,6 %, 83,8 % та 75,0 % пацієнтів відповідно. У решти хворих спостерігали позитивну динаміку симптомів. При оцінюванні безпеки запропонованих режимів терапії у пацієнтів 1-ї та 3-ї груп дослідження в усіх випадках побічні ефекти лікування не спостерігали. В той же час у 19,4 % хворих 2-ї групи на 2-3 дні лікування були зареєстровані нетяжкі небажані явища з боку шлунково-кишкового тракту, але їх інтенсивність та тривалість не потребували припинення або корекції подальшої терапії. За умов однакової клінічної ефективності та безпеки запропонованих схем лікування хворих на COVID-19 для проведення фармакоекономічного дослідження був застосований метод «мінімізації вартості». За результатами цього аналізу було встановлено, що найбільш оптимальним за наведеними показниками виявилось лікування 1-ї групи хворих, вартість якого була достовірно найменшою серед всіх груп порівняння (p < 0,001).

Висновки. Результати вивчення клінічної ефективності, безпеки та фармакоекономічних аспектів лікування хворих з легким перебігом COVID-19 та наявністю факторів ризику прогресування захворювання свідчать про безумовні переваги застосування інгаляцій АКК в лікуванні даної категорії хворих в порівнянні з нірматрелвіром/ритонавіром або тільки симптоматичною терапією. Використання цієї лікувальної тактики дозволяє досягти достовірно більш швидкого клінічного покращення, попередити розвиток небажаних явищ та прогресування захворювання, а також зменшити вартість лікування цієї категорії пацієнтів.

Ключові слова: COVID-19, фактори ризику прогресування, лікування, амінокапронова кислота, ефективність, безпека, фармакоекономіка.

Вступ

Не дивлячись на певні досягнення суспільства щодо контролю за COVID-19, питання лікування цієї недуги досі залишаються складною і до кінця не вирішеною проблемою в усьому світі в наслідок широкої розповсюженості захворювання, особливостей його перебігу, розвит-

ку ускладнень та через величезні економічні збитки суспільства [1–5].

Відповідно до сучасних міжнародних і національних рекомендацій та настанов з лікування COVID-19 об'єм та характер терапевтичних втручань у хворих з цією патологією переважно залежить від тяжкості захворювання, наявності ускладнень і супутніх захворювань, а також фокусується на проведенні заходів інфекційного контролю, ізоляції хворих; лікуванні симптомів та профілактиці прогресування захворювання; оптимальної етіотропної

терапії та підтримці функціонування органів у разі тяжкого чи критичного перебігу захворювання [1, 5].

Пандемія COVID-19 безпрецедентними темпами прискорила розробку нових етіотропних лікарських засобів для лікування коронавірусної інфекції, а також проведення цілої низки клінічних випробувань вже відомих лікарських препаратів для того, щоб оцінити, чи є вони безпечними, ефективними та економічно доцільними у боротьбі з цією недугою.

В даний час єдиним противірусним препаратом, який рекомендований Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA), а також регуляторними установами в Великій Британії, Європейському Союзі та Канаді [6–9], у осіб з легким перебігом коронавірусної хвороби, є нірматрелвір/ритонавір. Перший компонент цього препарату є інгібітором протеази SARS-CoV-2. Спільне введення його з низькою дозою ритонавіру (який зазвичай вводять з іншими інгібіторами протеази в рамках антитривірусної терапії при ВІЛ-інфекції) допомагає уповільнити печінковий метаболізм нірматрелвіру, що дозволяє зберегти його активність в організмі протягом більш тривалого часу. Експерти ВООЗ рекомендують застосовувати пероральну лікарську форму поєднання нірматрелвір/ритонавір у дорослих з легким перебігом захворювання, які наражаються на високий ризик госпіталізації (наприклад, у осіб похилого віку, імунокомпроментованих та/або тих, що мають хронічну патологію). Використання цього препарату слід розпочати якнайшвидше після встановлення діагнозу, бажано протягом 5 днів після появи симптомів.

В умовах обмеженої кількості етіотропних препаратів з доведеною клінічною ефективністю проти SARS-CoV-2 вкрай актуальною проблемою залишається пошук нових безпечних засобів з противірусною або віруліцидною активністю по відношенню до цього збудника. Одним із перспективних напрямків у цьому є дослідження противірусної активності по відношенню до коронавірусів добре відомих препаратів з визначенням нових терапевтичних підходів для лікування осіб з коронавірусною хворобою. В цьому напрямку заслуговує на увагу амінокапронова кислота (АКК) та її сполуки. Так, у проведеному в 2021 році експериментальному дослідженні І. В. Дзюблик та співавт. [10] було встановлено, що АКК пригнічує репродукцію прототипного штаму коронавірусу *in vitro* та має низьку токсичність. Теоретично механізм противірусної дії АКК полягає в пригніченні ранньої стадії репродукції респіраторних вірусів на етапі проникнення їх в чутливі клітини епітелію верхніх та нижніх дихальних шляхів людини. Враховуючи отримані дані, а також наявність лікарського засобу для інгаляційного шляху введення, найбільш ефективного і безпечного у хворих з ураженнями легень, авторами був зроблений висновок про доцільність

подальшого клінічного дослідження використання АКК в лікуванні хворих на COVID-19.

Мета роботи полягає в вивченні клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності застосування амінокапронової кислоти в лікуванні пацієнтів з легкою формою COVID-19 та наявністю модифікуючих її перебіг факторів ризику в порівнянні з нірматрелвіром/ритонавіром та симптоматичною терапією

Матеріали і методи дослідження

Для проспективного порівняльного дослідження були відібрані 96 пацієнтів з клінічними симптомами легкого перебігу COVID-19, які лікувалися амбулаторно під наглядом лікарів КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської облради з осені 2022 року по весну 2023 року. Всім пацієнтам в гострий період захворювання був встановлений діагноз — COVID-19 за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції із зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛАР) та/або швидкого тесту для виявлення антигенів SARS-CoV-2 з клінічною оцінкою захворювання за шкалою ВООЗ не більше 3 балів [11].

Критерії включення в дослідження були: підписання інформованої згоди пацієнтом; вік старше 18 років; легкий перебіг COVID-19 (не більше 3 балів за шкалою ВООЗ) з наявністю факторів підвищеного ризику прогресування коронавірусної хвороби до тяжкої форми (Наказ МОЗ України від 02 квітня 2020 р. № 762), а саме: старший вік (65 років та вище), надмірна маса тіла (індекс маси тіла — ІМТ більше 25 кг/м²), хронічна хвороба нирок, цукровий діабет, первинний або вторинний імунодефіцит, серцево-судинні захворювання або гіпертонія, хронічні захворювання легень (хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), бронхіальна астма (від середньої до тяжкої), інтерстиційні захворювання легень, легенева гіпертензія тощо); відсутність потреби в додатковому кисні; тривалість захворювання не більше 5 днів від початку перших симптомів; позитивний результат ЗТ-ПЛАР та або ШТ; ризик тромбозу за шкалою Падуа менше 4 балів; прихильність до лікування, в тому числі можливість проведення інгаляційної небулайзерної терапії, а також заповнення опитувальника протягом усього періоду лікування.

В залежності від використаної схеми лікування всі пацієнти були розподілені на три групи. Пацієнти 1-ї групи (n = 33) отримували АКК компанії «Юрія-Фарм», (Україна) через компресорний інгалятор (небулайзер) у вигляді небул по 2 мл (50 мг/мл) 3 рази на добу на протязі 7 днів та нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) Ібупрофен 400 мг за потребою (при підвищенні температури тіла більше 37,8° С, ломоти в тілі та больовому синдромі).

Пацієнти 2-ї групи (n = 31) отримували противірусну терапію комбінованим препаратом нірматрелвіром/

ритонавіром (Паксловід компанії «Пфайзер», США), по 3 таблетки (2 таблетки нірматрелвіру та 1 таблетка ритонавіру) 2 рази на добу на протязі 5 днів та НПЗП за потребою (при підвищенні температури тіла більше 37,8° С, ломоті в тілі, больовому синдромі).

Пацієнти 3-ї групи (n = 32) отримували симптоматичну інгаляційну терапію препаратом Ектобріс компанії «Юрія-Фарм» (Україна), по 2,5 мл 2–4 р/добу через небулайзер. Крім того, пацієнтам цієї групи проводили гігієну носової порожнини у вигляді промивання носа морською водою і полоскання горла содовим розчином, а також призначали НПЗП за потребою (при підвищенні температури тіла більше 37,8° С, больовому синдромі та ломоті в тілі).

В ході дослідження аналізували демографічні показники, клінічний стан, прояви симптомів та якість життя шляхом анкетування (щоденник реєстрації симптомів). Ефективність лікування оцінювали за клінічним станом пацієнта на 1-й, 3-й, 8-й та 14-й день спостереження. Якість життя встановлювали на основі опитувальника, використаного в проведеному багаточетровому, рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні МК-4482-013 Молнупіравіру (МК4482) для профілактики COVID-19 [12]. Клінічну ефективність терапії визначали за результатами аналізу комплексу клініко-лабораторних показників з урахуванням критеріїв, які наведені в Європейському посібнику з клінічної оцінки антимікробних лікарських засобів [13]. Клінічно ефективним лікуванням вважали, якщо після завершення дослідження повністю зникали (одужання) або значно зменшувались (покращення) вираженість симптомів та лабораторних ознак захворювання. При оцінці клінічної ефективності препаратів дослідження враховували результати лікування пацієнтів, які закінчили курс прийому препарату дослідження, а також тих, що припинили прийом препаратів внаслідок їхньої неефективності та/або розвитку серйозних небажаних явищ.

Безпеку терапії оцінювали за частотою виникнення небажаних явищ, їх тяжкістю та появою клінічно значущих змін показників лабораторних досліджень. Небажаним вважали будь-яке несприятливе явище (в тому числі клінічно значуще відхилення даних лабораторних досліджень), яке виникало у пацієнта під час проведення клінічного дослідження незалежно від того, пов'язано воно чи ні з прийомом даного препарату. Для кожного небажаного явища у відповідності з визначеними критеріями оцінювали зв'язок з препаратом дослідження (сумнівний, можливий, ймовірний, неможливо оцінити, відсутній) та ступінь тяжкості (легкий, середній, тяжкий). Аналіз безпеки та переносимості препаратів дослідження проводили за результатами обстеження усіх пацієнтів, які прийняли хоча б одну дозу препарату, незалежно від того, закінчили вони дослідження чи ні.

Результати та обговорення

Відповідно до критеріїв включення в дослідження усі пацієнти до початку лікування мали легку форму COVID-19. За основними демографічними та клінічними ознаками групи були майже тотожними (p > 0,05). До 1-ї групи дослідження увійшло 33 пацієнта (чоловіки (54,5 ± 8,7) %, жінки (45,5 ± 8,7) %, середній вік (50,4 ± 3,4) роки), до 2-ї — 31 (чоловіки (51,6 ± 8,9) %, жінки (48,4 ± 8,9) %, середній вік (49,2 ± 3,5) роки), до 3-ї — 32 (чоловіки (46,9 ± 8,8) %, жінки (53,1 ± 8,8) %, середній вік (48,8 ± 3,5) роки). Наявність того чи іншого коморбідного стану або їх поєднання, важливих з огляду їх впливу на основну недугу, а саме: захворювання серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця тощо), дихальної системи (ХОЗЛ, бронхіальна астма тощо) та інші фактори ризику прогресування захворювання (вік більше 65 років, цукровий діабет, ожиріння, патологія нирок, печінки, неврологічна патологія тощо) спостерігались в усіх (100 %) пацієнтів незалежно від вибору лікувальних засобів.

Для досягнення мети дослідження у пацієнтів усіх трьох груп була проведена оцінка динаміки загального стану та основних клінічних симптомів захворювання на 1-й, 3-й, 8-й та 14-й день спостереження та якість життя шляхом анкетування (щоденника реєстрації симптомів). Динаміку клінічних симптомів та якості життя хворих в групах дослідження наведено в таблицях 1–3.

Таблиця 1. Динаміка клінічних симптомів в 1-й групі хворих, %

Симптом	День спостереження			
	1-й	3-й	8-й	14-й
Кашель, %	81,8 ± 6,7	75,8 ± 7,5	33,3 ± 8,2 #	24,2 ± 7,5 #
Біль у горлі, %	93,9 ± 4,2	57,6 ± 8,6 #	21,2 ± 7,1 #	9,1 ± 5,0 #
Закладеність носа, %	93,9 ± 4,2	81,8 ± 6,7	42,4 ± 8,6 #	30,3 ± 8,0 #
Нежить, %	90,9 ± 5,0	90,9 ± 5,0	72,7 ± 7,8	60,6 ± 8,5 #
Біль у м'язях, %	93,9 ± 4,2	87,9 ± 5,7	33,3 ± 8,2 #	21,2 ± 7,1 #
Жар, лихоманка, %	93,9 ± 4,2	72,7 ± 7,8	30,3 ± 8,0 #	27,3 ± 7,8 #
Втома, %	90,9 ± 5,0	81,8 ± 6,7	63,6 ± 8,4	54,5 ± 8,7 #
Головний біль, %	87,9 ± 5,7	48,5 ± 8,7 #	12,1 ± 5,7 #	3,0 ± 3,0 #

Примітка. # — достовірні відмінності показника з вихідним станом (p < 0,05).

Таблиця 2. Динаміка клінічних симптомів в 2-й групі хворих, %

Симптом	День спостереження			
	1-й	3-й	8-й	14-й
Кашель, %	93,5 ± 4,4	93,5 ± 4,4	83,9 ± 6,6	45,2 ± 8,9 #
Біль у горлі, %	96,8 ± 3,2	71,0 ± 8,2	22,6 ± 7,5 #	12,9 ± 6,0 #
Закладеність носа, %	87,1 ± 6,0	74,2 ± 7,9	48,4 ± 9,0 #	35,5 ± 8,6 #
Нежить, %	87,1 ± 6,0	87,1 ± 6,0	83,9 ± 6,6	64,5 ± 8,6
Біль у м'язях, %	93,5 ± 4,4	93,5 ± 4,4	51,6 ± 9,0 #	35,5 ± 8,6 #
Жар, лихоманка, %	90,3 ± 5,3	71,0 ± 8,2	38,7 ± 8,7 #	35,5 ± 8,6 #
Втома, %	96,8 ± 3,2	90,3 ± 5,3	77,4 ± 7,5	61,3 ± 8,7 #
Головний біль, %	93,5 ± 4,4	71,0 ± 8,2	35,5 ± 8,6 #	16,1 ± 6,6 #

Примітка. # — достовірні відмінності показника з вихідним станом (p < 0,05).

Таблиця 3. Динаміка клінічних симптомів в 3-й групі хворих, %

Симптом	День спостереження			
	1-й	3-й	8-й	14-й
Кашель, %	84,4 ± 6,4	75,0 ± 7,7	71,9 ± 7,9	43,8 ± 8,8 #
Біль у горлі, %	90,6 ± 5,2	84,4 ± 6,4	50,0 ± 8,8 #	25,0 ± 7,7 #
Закладеність носа, %	90,6 ± 5,2	87,5 ± 5,8	75,0 ± 7,7	53,1 ± 8,8 #
Нежить, %	90,6 ± 5,2	90,6 ± 5,2	87,5 ± 5,8	75,0 ± 7,7
Біль у м'язах, %	96,9 ± 3,1	90,6 ± 5,2	56,3 ± 8,8 #	40,6 ± 8,7 #
Жар, лихоманка, %	96,9 ± 3,1	78,1 ± 7,3	56,3 ± 8,8 #	43,8 ± 8,8 #
Втома, %	90,6 ± 5,2	90,6 ± 5,2	71,9 ± 7,9	65,6 ± 7,9
Головний біль, %	96,9 ± 3,1	75,0 ± 7,7	50,0 ± 8,8 #	15,6 ± 6,4 #

Примітка. # — достовірні відмінності показника з вихідним станом ($p < 0,05$).

Як свідчать наведені дані, частота окремих клінічних симптомів COVID-19 до початку та перші 3 дні лікування в кожній із груп спостереження статистично не відрізнялися ($p > 0,05$). Проте на 8-й день лікування відзначено різну швидкість зменшення основних клінічних проявів захворювання в залежності від запропонованої лікувальної тактики: в 1-й та 2-й групах пацієнтів спостерігалось більш швидке та достовірне ($p < 0,05$) зменшення кашлю, болю в горлі, закладеності носа, лихоманки і головного болю в порівнянні з хворими 3-ї групи. На 14-й день спостереження у хворих всіх трьох груп в порівнянні з вихідним станом було досягнуто значного покращення загального стану та достовірного ($p < 0,05$) зменшення частоти наявності основних ознак захворювання. В той же час у пацієнтів 3-ї групи спостереження такі клінічні прояви, як лихоманка, біль у горлі, головний біль та біль у м'язах зберігалися у більшій кількості хворих в порівнянні з 1-ю та 2-ю групами ($p > 0,05$), а такий симптом як втома залишався на 14-й день терапії майже у 54 % хворих та повністю зникав в усіх групах пацієнтів лише на 28-й день спостереження.

Отже, на підставі аналізу клінічної ефективності було встановлено, що ефективність лікування в усіх групах наприкінці лікування була практично однаковою ($p > 0,05$). При цьому одужання було досягнуто в 1-й, 2-й та 3-й групах у 84,6 %, 83,8 % та 75,0 % хворих відповідно. У решти хворих спостерігали позитивну динаміку симптомів.

При оцінці безпеки запропонованих режимів терапії відзначено, що у пацієнтів 1-ї та 3-ї груп дослідження в усіх випадках побічні ефекти лікування не спостерігалися. В той же час у 19,4 % хворих 2-ї групи на 2-3-й дні лікування були зареєстровані нетяжкі небажані явища з боку шлунково-кишкового тракту у вигляді почуття тяжкості у шлунку, нудоти, діареї, а також біль у м'язах, які, найбільш ймовірно, були обумовлені прийомом препарату дослідження, але їх інтенсивність та тривалість не потребували припинення або корекції подальшої терапії.

Таким чином вищенаведені дані дозволяють стверджувати про однакову клінічну ефективність та безпеку запро-

понованих схем лікування. За цих умов, для вирішення наступного завдання дослідження — виявлення найбільш оптимальної схеми лікування хворих на COVID-19 з урахуванням фармакоекономічних аспектів, можна застосувати метод «мінімізації вартості». Цей метод фармакоекономічного аналізу використовують при однаковій клінічній ефективності альтернативних терапевтичних стратегій, оскільки він дозволяє безпосередньо оцінювати вартість лікування для встановлення найбільш оптимального (економічно вигідного) його режиму [14]. У таблиці 4 наведені порівняльні дані медикаментозного лікування хворих в групах дослідження, а саме: середня тривалість медикаментозної терапії, вартість дози препарату дослідження та середня вартість медикаментозної терапії.

Таблиця 4. Показники вартості лікування хворих

Показники	Група			Достовірність відмінностей показника, $p < 0,05$
	1-ша (33)	2-га (31)	3-тя (32)	
Середня тривалість терапії, дні	6,8 ± 0,1	4,8 ± 0,1	12,3 ± 0,3	1-3, 2-3
Вартість дози препарату, грн	28,297	1605,62	15,94	–
Середня вартість терапії, грн	324,6 ± 2,9	15434,7 ± 189,4	1390,1 ± 30,3	1-2, 1-3, 2-3

Як свідчать наведені дані, для досягнення однакової клінічної ефективності найменша тривалість медикаментозного лікування потребувалась хворим 2-ї групи, але за рахунок найбільшої вартості препарату середня вартість терапії виявилась найбільшою серед усіх порівнювальних стратегій ($p < 0,001$). Найменша вартість однієї дози препарату була в 3-й групі порівняння, але за рахунок його більш тривалого застосування середня вартість терапії виявилась дорожчою, ніж в 1-й групі ($p < 0,05$). Найбільш оптимальним за наведеними показниками виявилось лікування 1-ї групи хворих, яка була достовірно найменшою серед всіх груп порівняння ($p < 0,05$).

Висновки

1. Результати вивчення клінічної ефективності, безпеки та фармакоекономічних аспектів лікування хворих з легким перебігом перебігу COVID-19 та наявністю факторів ризику прогресування захворювання свідчать про безумовні переваги застосування інгаляцій амінокапронової кислоти в лікуванні даної категорії хворих в порівнянні з використанням нірматрелвіру/ритонавіру або тільки симптоматичною терапією.

2. Використання цієї лікувальної тактики дозволяє досягти достовірно більш швидкого клінічного покращення, попередити розвиток небажаних явищ та прогресування захворювання, а також зменшити вартість лікування цієї категорії пацієнтів.

CLINICAL AND PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH MILD COVID-19 AND THE PRESENCE OF RISK FACTORS FOR THE PROGRESSION OF THE DISEASE

O. K. Yakovenko¹, R. E. Sukhin², G. B. Kapitain², O. Ya. Dzyublik², V. A. Yanchik², N.V. Surtaeva³

¹ Volyn Regional Clinical Hospital, Lutsk, Ukraine

² State organization "Yanovsky National Institute of Phthysiology and Pulmonology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

³ Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. COVID-19 treatment issues are still a difficult problem worldwide because of huge economic losses of society as a result of the widespread disease, the peculiarity of its course and the development of complications.

The aim of the work is to study the clinical efficiency, safety and economic feasibility of the use of aminocaproic acid (ACA) in the treatment of patients with mild COVID-19 and the presence of modifying risk factors compared to nirmatrelvir/ritonavir and symptomatic therapy.

Materials and research methods. 96 patients with mild COVID-19 and the presence of factors of increased risk of progression of the disease to a severe form (old age; overweight; pregnancy; chronic kidney disease; diabetes; primary or secondary immunodeficiency; cardiovascular diseases; chronic lung diseases, etc.). Depending on the treatment regimen, all patients were divided into three groups. Patients of group 1 (n = 33) received ACA inhalation through a compressor inhaler (nebulizer), patients of the 2nd (n = 31) — antiviral therapy with combined drug nirmatrelvir /ritonavir, and patients of the 3rd (n = 32) — symptomatic inhalation Ektobris. The study analyzed the clinical condition, manifestations of certain symptoms of the disease, undesirable phenomena and quality of life of patients, as well as indicators of the cost of drug treatment. The effectiveness of treatment was evaluated by the clinical condition of the patient on the 1st, 3rd, 8th and 14th day of observation. The safety of therapy was evaluated by the frequency of unwanted phenomena, their severity and the emergence of clinically significant changes in laboratory testing.

Results. Based on the analysis of the dynamics of individual symptoms, it was found that on the 8th day of treatment in the 1st and 2nd groups of patients was observed faster and reliably ($p < 0.05$) reduction of the main clinical manifestations of the disease in comparison with patients of 3rd group. But at the end of treatment, the effectiveness of treatment in all groups was almost the same ($p > 0.05$) recovery was reached in the 1st, 2nd and 3rd groups in 84.6 %, 83.8 % and 75.0 %. In the rest of the patients, a positive dynamic of symptoms was observed. When assessing the safety of the proposed treatment regimens in patients of the 1st and 3rd study groups no treatment side effects were observed in all cases. At the same time, 19.4 % of patients of group 2 for the 2nd day of treatment were registered with undesirable mild side effects from the gastrointestinal tract, but their intensity and duration did not require termination or correction of further therapy. Given the same clinical efficiency and safety of the proposed treatment schemes of patients with Covid-19, the method of "minimizing value" was applied to carry out pharmacoeconomic research. According to the results of this analysis, it was found that the most optimal in these indicators was the treatment of the 1st group of patients, which was significantly the smallest of all comparison groups ($p < 0.05$).

Conclusions. The results of the study of clinical efficacy, safety and pharmacoeconomic aspects of the treatment of patients with a mild course of Covid-19 and the presence of risk factors for the progression of the disease indicate the unconditional advantages of the use of ACA inhalation in the treatment of this category of patients in comparison with the use of nirmatrelvir. The use of this therapeutic tactics allows you to achieve significantly faster clinical improvement, prevent the development of unwanted phenomena and the progression of the disease, as well as reduce the cost of treatment of this category of patients.

Key words: COVID-19, risk factors for progression, treatment, aminocaproic acid, efficiency, safety, pharmacoeconomics.

ЛІТЕРАТУРА

1. Clinical management of COVID-19: Living guideline (7th version). Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582435> (дата звернення 11.02.2024).
2. Qaseem A, Yost J, Miller M, et al. Outpatient Treatment of Confirmed COVID-19: Living, Rapid Practice Points From the American College of Physicians (Version 1). *Ann Intern Med.* 2023;176(1):115–124. doi: 10.7326/M22-2249.
3. Sommer I, Dobrescu A, Ledinger D, et al. Outpatient Treatment of Confirmed COVID-19: A Living, Rapid Review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2023;176(1):92–104. doi: 10.7326/M22-2202.
4. National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. 2021. Режим доступу: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/about-the-guidelines/guidelines-development> (дата звернення 11.02.2024).
5. World Health Organization. COVID-19 clinical management: living guidance. 2023. Режим доступу: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2> (дата звернення 11.02.2024).
6. Pfizer Receives U.S. FDA Emergency Use Authorization for Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment (press release). Pfizer, 22 December 2021. Режим доступу: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-receives-us-fda-emergency-use-authorization-novel> (дата звернення 11.02.2024).
7. Oral COVID-19 antiviral, Paxlovid, approved by UK regulator (press release). Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. 31 December 2021. Режим доступу: <https://www.gov.uk/government/news/oral-covid-19-antiviral-paxlovid-approved-by-uk-regulator> (дата звернення 11.02.2024).
8. Paxlovid EPAR. European Medicines Agency (EMA). 24 January 2022. Режим доступу: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid> (дата звернення 11.02.2024).
9. Health Canada authorizes PAXLOVIDTM for patients with mild to moderate COVID-19 at high risk of developing serious disease. 17 January 2022. Режим доступу: <https://www.canada.ca/en/health-canada/news/2022/01/health-canada-authorizes-paxlovidtm-for>

REFERENCES

1. Clinical management of COVID-19: Living guideline (7th version). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582435> (last accessed 11.02.2024).
2. Qaseem A, Yost J, Miller M, et al. Outpatient Treatment of Confirmed COVID-19: Living, Rapid Practice Points From the American College of Physicians (Version 1). *Ann Intern Med.* 2023;176(1):115–124. doi: 10.7326/M22-2249.
3. Sommer I, Dobrescu A, Ledinger D, et al. Outpatient Treatment of Confirmed COVID-19: A Living, Rapid Review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2023;176(1):92–104. doi: 10.7326/M22-2202.
4. National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. 2021. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/about-the-guidelines/guidelines-development> (last accessed 11.02.2024).
5. World Health Organization. COVID-19 clinical management: living guidance. 2023. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2> (last accessed 11.02.2024).
6. Pfizer Receives U.S. FDA Emergency Use Authorization for Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment (press release). Pfizer, 22 December 2021. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-receives-us-fda-emergency-use-authorization-novel> (last accessed 11.02.2024).
7. Oral COVID-19 antiviral, Paxlovid, approved by UK regulator (press release). Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. 31 December 2021. Available from: <https://www.gov.uk/government/news/oral-covid-19-antiviral-paxlovid-approved-by-uk-regulator> (last accessed 11.02.2024).
8. Paxlovid EPAR. European Medicines Agency (EMA). 24 January 2022. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid> (last accessed 11.02.2024).
9. Health Canada authorizes PAXLOVIDTM for patients with mild to moderate COVID-19 at high risk of developing serious disease. 17 January 2022. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/news/2022/01/health-canada-authorizes-paxlovidtm-for>

- patients-with-mild-to-moderate-covid-19-at-high-risk-of-developing-serious-disease.html (дата звернення 11.02.2024).
10. Дзюблик ІВ, Трохименко ОП, Соловійов СО, та співавт. Протівірусна активність амінокапронової кислоти по відношенню до коронавірусу інфекційного бронхіту в умовах in vitro. Укр. пульмонол. журнал. 2021;29(4):35-39. doi: 10.31215./2306-4927-202129-4-35-39.
 11. Marshall JC, Murthy S, Diaz J, et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(8):e192-e197. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30483-7.
 12. ICH GCP - ICH harmonised guideline integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice ICH E6(R2). Molnupiravir in Coronavirus Disease (COVID-19) - Clinical Trials Registry — ICH GCP. Режим доступу: <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT04939428> (дата звернення 11.02.2024).
 13. Beam TR, Gilbert DN, Kunin CM. Updated Guidelines for the Evaluation of New Anti-Infective Drug Products. Режим доступу: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/009286159002400134?cid=int.sj-abstract.similar-articles> (дата звернення 11.02.2024).
 14. Яковлева ОС Фармакоекономіка у питаннях та відповідях: навч. посіб. для провізорів-інтернів. Запоріжжя: [ЗДМУ]. 2015. 88 с.
 10. Dziublyk IV, Trokhimenko OP, Soloviov SO, et al. Antiviral activity of aminocaproic acid against infectious bronchitis coronavirus in vitro. *Ukr. Pulmonol. J.* 2021;29(4):35-39. doi: 10.31215./2306-4927-202129-4-35-39.
 11. Marshall JC, Murthy S, Diaz J, et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(8):e192-e197. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30483-7.
 12. ICH GCP - ICH harmonised guideline integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice ICH E6(R2). Molnupiravir in Coronavirus Disease (COVID-19) - Clinical Trials Registry - ICH GCP. Available from: <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT04939428> (last accessed 11.02.2024).
 13. Beam TR, Gilbert DN, Kunin CM. Updated Guidelines for the Evaluation of New Anti-Infective Drug Products. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/009286159002400134?cid=int.sj-abstract.similar-articles> (last accessed 11.02.2024).
 14. Yakovleva OS. Farmakoeconomika u pytanniyakh ta vidpovidakh: navch. posib. dlya provizoriv-interniv (Pharmacoeconomics in questions and answers: teaching manual for intern pharmacists). Zaporizhzhya: [ZDMU]. 2015. 88 s.

Цитування: Яковенко ОК, Сухін РЕ, Капітан ГБ, Дзюблик ОЯ, Ячник ВА, Суртаєва НВ. Клініко-фармакоекономічні аспекти лікування хворих на COVID-19 нетяжкого перебігу та наявністю факторів ризику прогресування захворювання. Астма та алергія. 2024;1:46–51. DOI: 10.31655/2307-3373-2024-1-46–51.

Cited: Yakovenko OK, Sukhin RE, Kapitan GB, Dzyublyk OYa, Yanchik VA, Surtaeva NV. Clinical and pharmacoeconomic aspects of treatment of patients with mild COVID-19 and the presence of risk factors for the progression of the disease. *Asthma and allergy (Ukraine).* 2024;1:46–51. DOI: 10.31655/2307-3373-2024-1-46–51. Ukrainian.

Відомості про авторів

О. К. Яковенко

Зав. відділенням пульмонології КП «Волинська обласна клінічна лікарня» ВОР
Канд. мед. наук.
21, проспект Грушевського, м. Луцьк, 43005, Україна
e-mail: volyn_pulmo@ukr.net;
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-9865-4314>

Р. Е. Сухін

Старший науковий співробітник відділення технологій лікування НЗЛ ДУ «Національний інститут фізіотрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».
Канд. мед. наук.
10, М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-4604-137X>

Г. Б. Капітан*

Старший науковий співробітник відділення технологій лікування НЗЛ ДУ «Національний інститут фізіотрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»,
Канд. мед. наук.
10, М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-2677-9828>

О. Я. Дзюблик

Завідувач відділенням технологій лікування НЗЛ ДУ «Національний інститут фізіотрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».
Д-р мед. наук, проф.
10, М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-5751-684X>

В. А. Ячник

Учений секретар ДУ «Національний інститут фізіотрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».
Канд. мед. наук.
10, М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-0424-1947>

Н. С. Суртаєва

Асистент кафедри фармації Національного університету охорони здоров'я України імені П. А. Шупика.
9, вул. Дорогожичська, м. Київ, 04112, Україна
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-2533-1725>

Information about authors

O. K. Yakovenko

Head of pulmonology department Volyn Regional Clinical Hospital
MD, PhD
21, Grushevskogo av., Lutsk, 43005, Ukraine

R. E. Sukhin

Senior Researcher of the Department of Treatment Technologies of Nonspecific lung diseases SO «Yanovskyi National institute of phthysiology and NAMS of Ukraine».
MD, PhD
10, M. Amosova, Kyiv, 03038, Ukraine

G. B. Kapitan

Senior Researcher of the Department of Treatment Technologies of Nonspecific lung diseases SO «Yanovskyi National institute of phthysiology and NAMS of Ukraine».
MD, PhD
10, M. Amosova, Kyiv, 03038, Ukraine

O. Ya. Dziublyk

Head of the Department of Treatment Technologies of Nonspecific lung diseases SO «Yanovskyi National institute of phthysiology and NAMS of Ukraine».
Doctor of medical science, professor.
10, M. Amosova, Kyiv, 03038, Ukraine

V. A. Yachnik

Scientific Secretary of SO «National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine»,
MD, PhD
10, M. Amosova, Kyiv, 03038, Ukraine

N. S. Surtaeva

Assistant of the Department of pharmacy National University of Healthcare of Ukraine named after P. L. Shupyk.
9, Dorohozhytska str., Kyiv, 04112, Ukraine

Надійшла до редакції / Received: 23.02.2024 р.
Прийнято до друку / Accepted: 29.02.2024 р.