

О. К. Яковенко, О. Я. Дзюблик, Г. Б. Капітан, Я. О. Дзюблик, В. А. Ячник
КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА АМІНОКАПРОНОВОЇ КИСЛОТИ В ЛІКУВАННІ
ПАЦІЄНТІВ З ЛЕГКИМ СТУПЕНЕМ ТЯЖКОСТІ COVID-19 ТА НАЯВНІСТЮ ФАКТОРІВ
РИЗИКУ ПРОГРЕСУВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ

КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської облради, Луцьк, Україна
ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ, Україна

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА
АМІНОКАПРОНОВОЇ КИСЛОТИ В ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ
З ЛЕГКИМ СТУПЕНЕМ ТЯЖКОСТІ COVID-19
ТА НАЯВНІСТЮ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ПРОГРЕСУВАННЯ
ЗАХВОРЮВАННЯ

О. К. Яковенко, О. Я. Дзюблик, Г. Б. Капітан,
В. А. Ячник

Резюме

Розробка раціональних підходів до лікування пацієнтів з коронавірусною хворобою (COVID-19), особливо з наявністю факторів ризику прогресування захворювання, досі залишається актуальною проблемою системи охорони здоров'я.

Мета. Оцінка ефективності та безпеки лікування легких форм COVID-19 у пацієнтів з наявністю факторів ризику прогресування захворювання при застосуванні амінокапронової кислоти (АКК) в порівнянні з нірматрелвіром/ритонавіром та симптоматичною терапією.

Матеріал та методи. За дизайном проведення — проспективне порівняльне клінічне дослідження трьох груп хворих на легку форму COVID-19, асоційовану з наявністю факторів ризику прогресування захворювання, у яких в динаміці оцінювались основні клінічні симптоми захворювання та якість життя шляхом анкетування за стандартизованим опитувальником.

Результати. Оцінка динаміки окремих клінічних симптомів дозволила дослідити тенденції одужання пацієнтів з легкою формою COVID-19, асоційованою з наявністю факторів ризику прогресування захворювання, при застосуванні різних етіотропних та симптоматичних лікарських засобів. Використання АКК сприяє зникненню основних симптомів значно швидше, ніж інші підходи до лікування. Динаміка зникнення симптомів при застосуванні АКК та нірматрелвіру/ритонавіру була кращою за симптоматичну терапію в перші 8 днів захворювання, що пояснюється противірусною дією цих лікарських засобів та їх впливом на ранні стадії захворювання. Інгаляційне застосування АКК та симптоматичних лікарських засобів має переваги перед системним застосуванням препаратів внаслідок їх місцевої дії на слизові оболонки органів дихання та відсутності побічних реакцій на їх застосування.

Висновки. Проведена багатовимірною оцінкою клінічної ефективності застосування АКК, нірматрелвіру/ритонавіру або тільки симптоматичного лікування показало раціональність інгаляційного застосування АКК порівняно з іншими технологіями ведення та лікування пацієнтів з легкою формою COVID-19, асоційованою з наявністю факторів ризику прогресування захворювання.

Ключові слова: коронавірусна інфекція, COVID-19, амінокапронова кислота, клінічна ефективність.

Укр. пульмонолог. журнал. 2023;31(3):27–32.

Яковенко Олег Константинович
КП Волинська обласна клінічна лікарня
Завідувач відділення пульмонології
Канд. мед. наук
21, проспект Грушевського, м. Луцьк,
43005, Україна, volyn_pulmo@ukr.net

CLINICAL EFFICACY AND SAFETY
OF AMINOCAPROIC ACID IN THE TREATMENT OF PATIENTS
WITH MILD COVID-19 AND THE PRESENCE
OF RISK FACTORS FOR DISEASE
PROGRESSION

O. K. Yakovenko, O.Y. Dziublyk, G.B. Kapitan, Y.O. Dziublyk,
V. A. Yachnyk

Abstract

The development of rational approaches to the treatment of patients with coronavirus disease (Covid-19), especially with the presence of risk factors for the progression of the disease, remains an urgent problem of the health care system.

Aim. Assessment of efficacy and safety treatment of mild forms of COVID-19 in patients with the presence of risk factors for the progression of the disease with the use of aminocaproic acid (ACA) compared to nirmatrelvir/ritonavir and symptomatic therapy.

Methods. Study was designed as prospective comparative clinical study of three groups of patients with a mild form of COVID-19, associated with the presence of risk factors for the progression of the disease, to evaluate the major clinical symptoms of the disease and the quality of life by a standardized questionnaire.

Results. The evaluation of the change of individual clinical symptoms has allowed to investigate the tendencies of recovery of patients with a mild form of COVID-19, associated with the presence of risk factors for the progression of the disease, with the use of various etiotropic and symptomatic drugs. The use of ACA contributes to the disappearance of the major symptoms much faster than other treatments. The rate of the disappearance of symptoms with the use of ACA and Nirmatrelvir/ritonavir was higher than with symptomatic therapy in the first 8 days of the disease. This is explained by the antiviral action of these drugs and their effect on the early stage of the disease. Inhalation use of ACA and symptomatic drugs has the advantages over systematic use of drugs due to topical effect on the mucous membranes of the respiratory tract and the absence of systemic adverse reactions.

Conclusion. A multidimensional evaluation of the clinical efficacy of the use of ACA, Nirmatrelvir/ritonavir, or symptomatic treatment alone demonstrated the rationality of inhaled ACA compared to other treatments in patients with mild COVID-19, associated with the presence of factors of risk for progression.

Key words: COVID-19, aminocaproic acid, clinical efficacy.

Ukr. Pulmonol. J. 2023;31(3):27–32.

Oleg K. Yakovenko
Volyn Regional Clinical Hospital
Head of pulmonology department
MD, PhD
21, Grushevskogo av., Lutsk,
43005, Ukraine, volyn_pulmo@ukr.net

Вступ

Лікування пацієнтів з COVID-19 продовжує залишатися складною і до кінця не вирішеною проблемою у всьому світі [1-4]. Об'єм та характер терапевтичних втручань у хворих з цією патологією переважно залежить від тяжкості COVID-19, наявності ускладнень і супутніх захворювань та фокусується на наступних принципах: ізоляція у відповідному місці; заходи інфекційного контролю; лікування симптомів; профілактика прогресування захворювання; оптимальна етіотропна терапія та підтримка функціонування органів у разі важкого чи критичного перебігу захворювання [5, 6].

Пандемія COVID-19 змусила світ прискорити розробку та оцінку лікарських засобів безпрецедентними темпами, в зв'язку з чим сьогодні з'явилися можливості успішно протистояти коронавірусній інфекції. Цьому посприяло схвалення Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) ряду лікарських препаратів для лікування та екстреного використання у пацієнтів з COVID-19. Крім того, багато нових та вже відомих засобів для лікування проходять клінічні випробування, щоб оцінити, чи є вони безпечними та ефективними у боротьбі з цією недугою.

В даний час арсенал лікування хворих на COVID-19 переважно представлений противірусними препаратами (часто вводяться на ранніх стадіях захворювання). Особливо важливим моментом стала поява пероральних форм лікарських засобів для застосування у пацієнтів з нетяжким (легким/середньотяжким) перебігом коронавірусної хвороби, до яких належить нірматрелвір/ритонавір. Цей комбінований препарат отримав дозвіл FDA для використання у грудні 2021 року [7]. Пізніше того ж місяця нірматрелвір/ритонавір було схвалено у Великій Британії [8], а в січні 2022 року — в Європейському Союзі та Канаді [9] [10]. Нірматрелвір є інгібітором протеази SARS-CoV-2. Спільне введення його з низькою дозою ритонавіру (який зазвичай вводять з іншими інгібіторами протеази в рамках антиретровірусної терапії при ВІЛ-інфекції) допомагає уповільнити печінковий метаболізм нірматрелвіру, що дозволяє зберегти його активність в організмі протягом більш тривалого часу. ВООЗ рекомендує застосовувати поєднання нірматрелвір/ритонавір у дорослих з нетяжким перебігом захворювання, які наражаються на високий ризик госпіталізації (наприклад, у осіб похилого віку, з ослабленим імунітетом та/або хронічними захворюваннями). У той же час ВООЗ не рекомендує застосовувати нірматрелвір/ритонавір у пацієнтів з легким перебігом захворювання та низьким ризиком госпіталізації [11–13]. Використання цього препарату слід розпочати якнайшвидше після встановлення діагнозу, бажано протягом 5 днів після появи симптомів.

У проведеному експериментальному дослідженні в 2021 році І. В. Дзюблик та співавт. [14] встановили *in vitro* відсутність токсичності та наявності противірусної активності по відношенню до прототипного штаму коронавірусу інфекційного бронхіту курей у амінокапронової кислоти (АКК). Враховуючи отримані дані, а також наявність лікарського засобу для інгаляційного шляху введення, найбільш ефективного і безпечного у хворих з

ураженнями легень, викликаних SARS-CoV-2, авторами був зроблений висновок про доцільність використання АКК в клінічній практиці.

Не менш важливим з позицій ефективності лікування є зменшення проявів симптомів захворювання, що значно покращує якість життя пацієнта з COVID-19. Як і багато інших ГРВІ COVID-19 проявляється різними симптомами, кожен з яких можна вважати окремим «виміром» [15, 16]. Це є значним медико-соціальним викликом, який обґрунтовує актуальність пошуку комплексної моделі лікування пацієнтів з легким перебігом COVID-19 та факторами ризику прогресування захворювання до важкої форми.

Таким чином, мета даної роботи полягала в вивченні ефективності лікування пацієнтів з легкою формою COVID-19 та наявністю модифікуючих перебіг факторів ризику при застосуванні АКК в порівнянні з нірматрелвіром/ритонавіром та симптоматичною терапією.

Матеріали та методи

Для проспективного порівняльного дослідження були відібрані 70 пацієнтів з клінічними симптомами 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 — легка форма COVID-19 за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції із зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР) та/або швидкого тесту (ШТ) для виявлення антигенів SARS-CoV-2 з клінічною оцінкою захворювання по шкалі Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) не більше 3 балів [17].

Критерії включення в дослідження були: підписання інформованої згоди пацієнтом; вік старше 18 років; легкий перебіг COVID-19 (не більше 3 балів по шкалі ВООЗ) з наявністю факторів підвищеного ризику прогресування коронавірусної хвороби до важкої форми (Наказ МОЗ України від 02 квітня 2020 р. № 762), а саме старший вік (60 років та вище), надмірна вага (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 важкої), інтерстиційні захворювання легень, легенева гіпертензія тощо); відсутність потреби в додатковому кисні; тривалість захворювання не більше 5 днів від початку перших симптомів; позитивний результат ЗТ-ПЛР та або ШТ; ризик тромбозу по шкалі Падуа менше 4 балів; прихильність до лікування, в тому числі можливість проведення інгаляційної небулайзерної терапії, а також заповнення опитувальника протягом усього періоду лікування.

Критерії виключення: перебіг захворювання COVID-19 по шкалі ВООЗ 4 бали та більше; відсутність лабораторного підтвердження COVID-19; відсутність факторів ризику, які можуть модифікувати перебіг коронавірусної хвороби до важкої форми; потреба в кисневій терапії; ризик тромбозу по шкалі Падуа 4 бали та більше; клінічні та лабораторні ознаки важкого порушення функції печінки та нирок; одночасне застосування препаратів, кліренс яких залежить від ізоферменту CYP3A та препа-

ратів, які є сильними індукторами ізоферменту CYP3A; відсутність прихильності до будь-якого лікування.

В залежності від використаної схеми лікування всі пацієнти були розподілені на три групи. Пацієнти першої групи (n = 23) 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, ломоті в тілі та больовому синдромі).

Пацієнти другої групи (n = 24) 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 Ібупрофен 400 мг за потребою (при підвищенні температури тіла більше 37,8 °С, ломоті в тілі, больовому синдромі).

Пацієнти третьої групи (n=23) 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 Ібупрофен 400 мг за потребою (при підвищенні температури тіла більше 37,8 °С, больовому синдромі та ломоті в тілі).

В ході дослідження аналізували демографічні показники, клінічний стан, прояв симптомів та якість життя шляхом анкетування (щоденник реєстрації симптомів). Ефективність лікування оцінювали за клінічним станом пацієнта на 1-й, 8-й, 14-й та 28-й день спостереження. Якість життя встановлювали на основі опитувальника, використаного в проведеному багатоцентровому, рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні МК-4482-013 Молнупіравіру (МК-4482) для профілактики COVID-19 [18].

Клінічну ефективність терапії визначали за результатами аналізу комплексу клініко- лабораторних показників з урахуванням критеріїв, які наведені в Європейському посібнику з клінічної оцінки антимікробних лікар-

ських засобів [19]. Клінічно ефективним лікування 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 лікування препаратом дослідження, а також тих, що припинили прийом препаратів дослідження 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 виникло 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. Демографічна та клінічна характеристики пацієнтів груп дослідження до початку лікування наведені в таблиці 1. Наявність коморбідних станів, важливих з огляду їх впливу на основну недугу, а саме захворювання серцево-судинної системи (ССС) (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця тощо), дихальної системи (ДС) (ХОЗЛ, бронхіальна астма тощо) та інші фактори ризику прогресування захворювання (вік більше 60 років, цукровий діабет, ожиріння, гломерулонефрит, гепатити, неврологічна патологія тощо) спостерігались в усіх пацієнтів незалежно від вибору лікувальних засобів (табл. 1).

Таблиця 1

Демографічна та клінічна характеристика пацієнтів до початку лікування

Характеристика	Перша група (n = 23)	Друга група (n = 24)	Третя група (n = 23)
Вік, роки	44,5 (середнє)	39,6 (середнє)	51 (середнє)
Стать (чоловіки), %	65,21	37,50	47,82
Кашель, %	86,96	58,33	47,83
Біль у горлі, %	82,61	62,50	69,56
Закладеність носа, %	73,91	95,83	47,83
Нежить, %	78,26	87,50	13,04
Біль у м'язах, %	73,91	100,00	43,48
Жар, лихоманка	73,91	91,66	86,96
Втома, %	86,95	100,00	91,30
Головний біль, %	47,83	54,16	30,43
Захворювання ССС, %	32,00	16,67	32,00
Захворювання ДС, %	28,00	14,92	8,00
Інші факторів ризику прогресування захворювання, %	40,00	68,41	60,00

Первинний статистичний аналіз наявності окремих клінічних симптомів COVID-19 до початку лікування в кожній із груп спостереження виявив їх значну варіацію, що підтверджує гетерогенність симптомів захворювання у хворих на COVID-19 [20]. Так, значною була варіація прояву кашлю (47,8–86,9 %), нежиті (13,0–87,5 %) та болю у м'язах (43,5–100 %). Саме відмінності у прояві різних клінічних симптомів в групах дослідження спонукало нас використати методологічний підхід порівняння пацієнтів в кожній з трьох груп в межах одного наявного симптому до початку лікування.

Для досягнення мети дослідження у пацієнтів усіх трьох груп була проведена оцінка динаміки загального стану та основних клінічних симптомів захворювання на 1-й, 8-й, та 14-й день спостереження та якості життя шляхом анкетування (щоденника реєстрації симптомів). Динаміка клінічних симптомів та якості життя хворих, в групах дослідження наведено в таблиці 2.

Як свідчать отримані дані, найбільша кількість випадків повного позбавлення від кашлю спостерігались в перші дні лікування нірматрелвіром/ритонавіром, досягаючи 100 % к 8-му дню спостереження. При цьому хворі, які отримували інгаляції АКК або симптоматичне лікування, таких позитивних результатів не показали: кашель зберігався у 34,8 % та 73,9 % хворих, відповідно. Тобто динаміка зменшення інтенсивності кашлю в групі АКК була більш повільнішою, ніж в групі нірматрелвір/ритонавір, але кращою ніж в групі симптоматичного лікування. Проте станом на 14-й день спостереження усі 100 % пацієнтів з групи АКК позбулися такого симптому як кашель. В той же час поновлення кашлю зазначили 20,8 % хворих другої групи, які приймали нірматрелвір/ритонавір.

На фоні лікування інгаляційною формою АКК 95,6 % пацієнтів, у яких був біль у горлі, позбулися даного симптому вже на 8-й день після початку лікування. Тоді як в групі нірматрелвір/ритонавір таких випадків було лише 34,8 %, а в групі симптоматичного лікування — 35 %, що може бути пояснене місцевою дією інгаляційної терапії [21, 22]. В цілому спостережна динаміка зникнення болю в горлі була аналогічною до зникнення кашлю.

Нежить та закладеність носа є ще одними характерними симптомами, які спостерігаються у більшості

пацієнтів з легкою формою COVID-19 [23]. Результати оцінки динаміки цих симптомів показали, що у пацієнтів, які лікувалися інгаляційною формою АКК спостерігалась більш виражена позитивна динаміка звільнення від нежиті ніж у пацієнтів в інших групах. Динаміка зникнення закладеності носа у пацієнтів в групі симптоматичного лікування була схожою з групою, яка отримувала АКК. Такі результати можна пояснити місцевою дією АКК та симптоматичного лікарського засобу на слизові оболонки носової порожнини [24–26].

Показовою є динаміка прояву болю у м'язах та суглобах, яка ілюструє повне зникнення цих симптомів на фоні лікування АКК до 8-го дня спостереження. В той же час група лікування нірматрелвіром/ритонавіром показала найгірші показники: на 8-й день лікування м'ялгії не спостерігались лише у 29,2 % пацієнтів, а на 14-й день — у 83,3 %. Такі результати можуть пояснюватись тим, що нірматрелвір/ритонавір істотно інгібує секрецію протеїну позаклітинного матриксу хондроцитів. Крім того, цей препарат суттєво індукує стрес ендоплазматичного ретикулуму, окислювальний стрес і подальший фероптоз, таким чином прискорюючи старіння та дегенерацію хондроцитів [27, 28]. Ці факти підтверджуються тим, що відомим побічним ефектом нірматрелвіру/ритонавіру є можливий м'язовий біль [29].

Коронавірусна інфекція в цілому впливає на різні системи органів, тому викликає значний стрес для організму, а боротьба з вірусом виснажує імунну систему та енергетичні резерви організму [30, 31, 32]. У зв'язку з цим важливим показником стану пацієнта та його якості життя є зникнення такого симптому як втома. Результати дослідження показали, що на фоні застосування інгаляційної форми АКК втома повністю зникає на 8-й та 14-й день терапії у 73,9 та 91,3 % пацієнтів, відповідно. При застосуванні симптоматичного лікування, або нірматрелвіру/ритонавіру цей відсоток є значно меншим: на 8-й день не відчували втоми 34,8 % осіб в групі симптоматичного лікування та 21,8 % пацієнтів в групі лікування нірматрелвіром/ритонавіром; на 14-й день лікування — 82,6 та 50,0 % пацієнтів, відповідно. Повне зникнення втоми в усіх групах пацієнтів спостерігалось лише на 28-й день спостереження.

Таблиця 2

Динаміка клінічних симптомів та якості життя хворих в процесі лікування

Клінічний симптом	Перша група (n = 23)			Друга група (n = 24)			Третя група (n = 20)		
	День спостереження								
	1	8	14	1	8	14	1	8	14
Кашель, %	100	34,8	0	100	0	20,8	100	73,9	43,5
Біль у горлі, %	100	4,4	0	100	66,7	8,3	100	65,2	21,7
Закладеність носа, %	100	34,7	0	100	83,3	12,5	100	21,7	0
Нежить, %	100	17,4	0	100	95,8	33,3	100	100	0
Біль у м'язах, %	100	0	0	100	70,8	16,7	100	17,4	8,7
Жар, лихоманка, %	100	13,0	13,0	100	37,5	0	100	4,4	4,4
Втома, %	100	26,1	8,7	100	79,2	50,0	100	65,2	17,4
Головний біль, %	100	0	0	100	25,0	25,0	100	65,2	17,4

Примітка: динаміка усіх клінічних проявів вимірювалася у відсотках, порівняно з кількістю пацієнтів, які мали даний симптом на початку лікування.

Лихоманка, також є типовим, але не специфічним симптомом, який спостерігається у більшості пацієнтів з COVID-19 [33]. Відомо, що лихоманка викликає дегідратацію організму, яка набуває системний характер. Більше того, цей симптом негативно впливає на якість життя пацієнта під час перебігу захворювання. Беззаперечно, він є корисним захисним механізмом організму людини, але вимагає постійного контролю, щоб забезпечити пацієнта і знизити ризик ускладнень [34]. За результатами дослідження у пацієнтів, які в якості основної терапії використовували АКК, динаміка зникнення проявів лихоманки була менш стрімкою в порівнянні з двома іншими групами порівняння — на 8-й день застосування препарату нормалізація підвищеної температури тіла спостерігалася у 86,9 % пацієнтів першої групи, 100 % другої та 95,6 % третьої.

Головний біль є одним з найбільш поширених та неприємних симптомів при захворюванні на COVID-19. Він має значний вплив на якість життя пацієнтів, погіршуючи їхній загальний стан і здатність виконувати фізичні та розумові дії. Тому швидкість зникнення проявів головного болю є важливим аспектом для пацієнта. Виходячи з отриманих результатів встановлено, що на фоні лікування АКК головний біль повністю зникає до 8-го дня спостереження. В той же час випадки головного болю в групах симптоматичного та лікування нірматрелвіром/ритонавіром реєструвалися до 14-го дня перебігу захворювання.

Таким чином, оцінка динаміки окремих клінічних симптомів дозволила дослідити тенденції одужання пацієнтів з легкою формою COVID-19 та наявністю коморбідної патології, що може модифікувати перебіг захворювання до тяжкої форми, при застосуванні різних терапевтичних стратегій. Отримані результати показали, що застосування АКК сприяє зникненню основних симптомів значно швидше, ніж альтернативні засоби, а динаміка зникнення симптомів при застосуванні АКК та нірматрелвіру/ритонавіру була кращою за симптоматичну терапію в перші 8 днів захворювання, що може бути пояснено протівірусною дією цих препаратів на ранніх стадіях розвитку захворювання.

За результатами дослідження було доведено, що в усіх пацієнтів першої та другої груп на 14-й день спостереження відбулося покращення загального стану тоді, як в третій групі покращання стану наступило у 87,0 %

пацієнтів. У 13,0 % хворих, які отримували лише симптоматичну терапію, на 5-7 день лікування було зафіксоване погіршення загального стану, що було спричинене прогресуванням COVID-19, у зв'язку з чим вони були госпіталізовані для проведення подальшого лікування в стаціонарних умовах.

На 28-й день спостереження було встановлено, що ефективність лікування в усіх групах була практично однакою ($p > 0,05$). При цьому одужання було досягнуто в першій, другій та третій групах у 86,9 %, 83,3% та 74,0 % хворих, відповідно. У решти хворих спостерігалось подальше покращання стану.

При оцінці безпеки запропонованих режимів терапії у пацієнтів першої та третьої груп дослідження побічних ефектів лікування не спостерігали. В той же час, у 5 (20,8 %) хворих другої групи на 2–3 день 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.

Висновки

Оцінка динаміки окремих клінічних симптомів дозволила дослідити тенденції одужання пацієнтів з легкою формою COVID-19, асоційованою з наявністю факторів ризику прогресування захворювання, при застосуванні різних етіотропних та симптоматичних лікарських засобів. Проведена багатовимірна оцінка ефективності застосування АКК, нірматрелвіру/ритонавіру або тільки симптоматичного лікування показало, що застосування АКК сприяє більш швидкому зникненню основних клінічних симптомів захворювання ніж альтернативні терапевтичні стратегії. Динаміка зникнення симптомів при застосуванні АКК та нірматрелвіру/ритонавіру була кращою за симптоматичну терапію в перші 8 днів захворювання, що може бути пояснено протівірусною дією цих препаратів на ранніх стадіях розвитку захворювання. Інгаляційне застосуванням АКК та симптоматичних лікарських засобів має переваги перед системним застосуванням препаратів внаслідок їх місцевої дії на слизові оболонки органів дихання та відсутністю побічних реакцій при їх застосуванні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Островський ММ, Конопкіна ЛІ, Гашинова КЮ, та ін. Патогенетичне лікування хворих на COVID-19 на амбулаторному етапі. *Inf & Chemother.* 2022;1:23–31. DOI: 10.32902/2663-0338-2022-1-23-31
2. van de Veerdonk FL, Giamarellos-Bourboulis E, Pickkers P, et al. A guide to immunotherapy for COVID-19. *Nat Med.* 2022;28:39–50. doi.org/10.1038/s41591-021-01643-9
3. 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.
4. 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
5. World Health Organization. COVID-19 clinical management: living guidance. 2021.
6. National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. 2021.
7. Pfizer Receives U.S. FDA Emergency Use Authorization for Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment (press release). Pfizer, 22 December 2021.

REFERENCES

1. Ostrovskyy MM, Konopkina LI, Hashynova KYU, et al. *Patohenetichne likuvannya khvorykh na COVID-19 na ambulatornomu etapi* (Pathogenetic treatment of patients with COVID-19 at the outpatient stage). *Inf & Chemother.* 2022;1:23–31. DOI: 10.32902/2663-0338-2022-1-23-31
2. van de Veerdonk FL, Giamarellos-Bourboulis E, Pickkers P, et al. A guide to immunotherapy for COVID-19. *Nat Med.* 2022;28:39–50. doi.org/10.1038/s41591-021-01643-9
3. 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.
4. 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
5. World Health Organization. COVID-19 clinical management: living guidance. 2021.
6. National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. 2021.
7. Pfizer Receives U.S. FDA Emergency Use Authorization for Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment (press release). Pfizer, 22 December 2021.

8. Oral COVID-19 antiviral, Paxlovid, approved by UK regulator (press release). Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. 31 December 2021.
9. Paxlovid EPAR. European Medicines Agency (EMA). 24 January 2022.
10. Health Canada authorizes PAXLOVIDTM for patients with mild to moderate COVID-19 at high risk of developing serious disease. 17 January 2022.
11. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: living guideline. 2021.
12. Rochwerg B, Siemieniuk RA, Agoritsas T, et al. A living WHO guideline on drugs for COVID-19. *BMJ*. 2020;370:m3379. doi: 10.1136/bmj.m3379.
13. Rochwerg B, Siemieniuk RA, Lamontagne R, et al. Update to living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 2021;374:n1703. doi: 10.1136/bmj.n1703.
14. Дзюблик ІВ, Трохименко ОП, Соловйов СО, та співавт. Протівірусна активність амінокапронової кислоти по відношенню до коронавірусу інфекційного бронхіту в умовах in vitro. *Укр пульм журнал*. 2021; 29(4):35–39. doi: 10.31215/2306-4927-202129-4-35-39.
15. Huang Y, Li W, Macheret F, et al. A tutorial on calibration measurements and calibration models for clinical prediction models. *J Am Med Inform Assoc*. 2020;27(4):621–633. doi: 10.1093/jamia/oc228.
16. Perzina R, Ramik J. Microsoft Excel as a Tool for Solving Multicriteria Decision Problems. *Procedia Comput Sci*. 2014;35:1455–1463. doi:10.1016/j.procs.2014.08.206
17. 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.
18. 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 at: <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT04939428>
19. Чучалин АГ, Страчунский ЛС (редакторы). Европейское руководство по клинической оценке противоинфекционных лекарственных средств: перевод с английского. Смоленск: Амипресс. 1996;320 с.
20. Perzina R, Ramik J. Microsoft Excel as a Tool for Solving Multicriteria Decision Problems. *Procedia Comput Sci*. 2014;35:1455–1463. doi.org/10.1016/j.procs.2014.08.206
21. Trevisan C, Remelli F, Fumagalli S, et al. Covid-19 as a paradigmatic model of the heterogeneous disease presentation in older people: data from the GeroCovid Observational study. *Rejuvenation Res*. 2022. doi.org/10.1089/rej.2021.0063
22. Sorino C, Negri S, Spanevello A, et al. Inhalation therapy devices for the treatment of obstructive lung diseases: the history of inhalers towards the ideal inhaler. *Eur J Intern Med*. 2020;75:15–18. doi.org/10.1016/j.ejim.2020.02.023
23. Alipour S, Mahmoudi L, Ahmadi F. Pulmonary drug delivery: an effective and convenient delivery route to combat COVID-19. *Drug Deliv Transl Res*. 2022. doi.org/10.1007/s13346-022-01251-1
24. Yao Y, Wang H, Liu Z. Expression of ACE2 in airways: Implication for COVID-19 risk and disease management in patients with chronic inflammatory respiratory diseases. *Clin Amp Exp Allergy*. 2020;50(12):1313–1324. doi.org/10.1111/cea.13746
25. Liu N, Yang D, Zhang T, et al. Systematic review and meta-analysis of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2022;117:155–161. doi.org/10.1016/j.ijid.2022.02.004
26. Ari A, Rubin BK, Fink JB. Mesh nebulizers enabling transnasal pulmonary delivery of medical aerosols to infants and toddlers: Roles, challenges, and opportunities. *Front Drug Deliv*. 2022. doi.org/10.3389/fdddev.2022.995489
27. Kong K, Chang Y, Qiao H, et al. Paxlovid accelerates cartilage degeneration and senescence through activating endoplasmic reticulum stress and interfering redox homeostasis. *J Transl Med*. 2022;20(1). doi.org/10.1186/s12967-022-03770-4
28. Clauw DJ, Häuser W, Cohen SP, Fitzcharles MA. Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain*. 2020; Publish Ahead of Print. doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001950
29. U.S. Food and Drug Administration [Інтернет]. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Oral Antiviral for Treatment of COVID-19 in Certain Adults. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-oral-antiviral-treatment-covid-19-certain>
30. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit*. 2020;26. doi.org/10.12659/msm.928996
31. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1). doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8
32. Weldon EJ, Hong B, Hayashi J, et al. Mechanisms and Severity of Exercise Intolerance Following COVID-19 and Similar Viral Infections: A Comparative Review. *Cureus*. 2023;15(5).
33. Al Maqbali M, Al Badi K, Al Sinani M, et al. Clinical Features of COVID-19 Patients in the First Year of Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Res Nurs*. 2021;24(2):172–185. doi.org/10.1177/10998004211055866
34. Gassen J, Nowak TJ, Henderson AD, Muehlenbein MP. Dynamics of temperature change during experimental respiratory virus challenge: Relationships with symptoms, stress hormones, and inflammation. *Brain Behav Immun*. 2022;99:157–165. doi.org/10.1016/j.bbi.2021.10.001
8. Oral COVID-19 antiviral, Paxlovid, approved by UK regulator (press release). Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. 31 December 2021.
9. Paxlovid EPAR. European Medicines Agency (EMA). 24 January 2022.
10. Health Canada authorizes PAXLOVIDTM for patients with mild to moderate COVID-19 at high risk of developing serious disease. 17 January 2022.
11. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: living guideline. 2021.
12. Rochwerg B, Siemieniuk RA, Agoritsas T, et al. A living WHO guideline on drugs for COVID-19. *BMJ*. 2020;370:m3379. doi: 10.1136/bmj.m3379.
13. Rochwerg B, Siemieniuk RA, Lamontagne R, et al. Update to living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 2021;374:n1703. doi: 10.1136/bmj.n1703.
14. Dzyublyk IV, Trokhymenko OP, Solovoyov SO, et al. *Protivirusna aktyvnist aminokapronovoyi kysloty po vidnoshennnyu do koronavirusu infektsiynoho bronkhitu v umovakh in vitro* (Antiviral activity of aminocaproic acid against infectious bronchitis coronavirus in vitro). *Ukr. Pulm. zhurnal*. 2021; 39(4):35–39. doi: 10.31215/2306-4927-202129-4-35-39.
15. Huang Y, Li W, Macheret F, et al. A tutorial on calibration measurements and calibration models for clinical prediction models. *J Am Med Inform Assoc*. 2020;27(4):621–633. doi: 10.1093/jamia/oc228.
16. Perzina R, Ramik J. Microsoft Excel as a Tool for Solving Multicriteria Decision Problems. *Procedia Comput Sci*. 2014;35:1455–1463. doi:10.1016/j.procs.2014.08.206
17. 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.
18. 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 at: <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT04939428>
19. Chuchalin AG, Strachunskiy LS (editors). *Yevropeyskoye rukovodstvo po klinicheskoy otsenke protivoinfektsionnykh lekarstvennykh sredstv: perevod s angliyskogo* (European guidelines for the clinical evaluation of anti-infective medicinal products: translation from English). Smolensk: Amipress. 1996;320 p.
20. Perzina R, Ramik J. Microsoft Excel as a Tool for Solving Multicriteria Decision Problems. *Procedia Comput Sci*. 2014;35:1455–1463. doi.org/10.1016/j.procs.2014.08.206
21. Trevisan C, Remelli F, Fumagalli S, et al. Covid-19 as a paradigmatic model of the heterogeneous disease presentation in older people: data from the GeroCovid Observational study. *Rejuvenation Res*. 2022. doi.org/10.1089/rej.2021.0063
22. Sorino C, Negri S, Spanevello A, et al. Inhalation therapy devices for the treatment of obstructive lung diseases: the history of inhalers towards the ideal inhaler. *Eur J Intern Med*. 2020;75:15–18. doi.org/10.1016/j.ejim.2020.02.023
23. Alipour S, Mahmoudi L, Ahmadi F. Pulmonary drug delivery: an effective and convenient delivery route to combat COVID-19. *Drug Deliv Transl Res*. 2022. doi.org/10.1007/s13346-022-01251-1
24. Yao Y, Wang H, Liu Z. Expression of ACE2 in airways: Implication for COVID-19 risk and disease management in patients with chronic inflammatory respiratory diseases. *Clin Amp Exp Allergy*. 2020;50(12):1313–1324. doi.org/10.1111/cea.13746
25. Liu N, Yang D, Zhang T, et al. Systematic review and meta-analysis of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2022;117:155–161. doi.org/10.1016/j.ijid.2022.02.004
26. Ari A, Rubin BK, Fink JB. Mesh nebulizers enabling transnasal pulmonary delivery of medical aerosols to infants and toddlers: Roles, challenges, and opportunities. *Front Drug Deliv*. 2022. doi.org/10.3389/fdddev.2022.995489
27. Kong K, Chang Y, Qiao H, et al. Paxlovid accelerates cartilage degeneration and senescence through activating endoplasmic reticulum stress and interfering redox homeostasis. *J Transl Med*. 2022;20(1). doi.org/10.1186/s12967-022-03770-4
28. Clauw DJ, Häuser W, Cohen SP, Fitzcharles MA. Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain*. 2020; Publish Ahead of Print. doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001950
29. U.S. Food and Drug Administration [Інтернет]. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Oral Antiviral for Treatment of COVID-19 in Certain Adults. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-oral-antiviral-treatment-covid-19-certain>
30. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit*. 2020;26. doi.org/10.12659/msm.928996
31. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1). doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8
32. Weldon EJ, Hong B, Hayashi J, et al. Mechanisms and Severity of Exercise Intolerance Following COVID-19 and Similar Viral Infections: A Comparative Review. *Cureus*. 2023;15(5).
33. Al Maqbali M, Al Badi K, Al Sinani M, et al. Clinical Features of COVID-19 Patients in the First Year of Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Res Nurs*. 2021;24(2):172–185. doi.org/10.1177/10998004211055866
34. Gassen J, Nowak TJ, Henderson AD, Muehlenbein MP. Dynamics of temperature change during experimental respiratory virus challenge: Relationships with symptoms, stress hormones, and inflammation. *Brain Behav Immun*. 2022;99:157–165. doi.org/10.1016/j.bbi.2021.10.001