

UDC: 616.98:578.834[COVID19]-036.8-085:[303.446:614.2

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(149\).2024.166-174](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(149).2024.166-174)

Received: March 20, 2024

Accepted: August 28, 2024

Порівняльна ефективність нових схем фармакотерапії нетяжкої форми COVID-19 за динамікою зникнення симптомів

Суртаєва Наталія¹, Яковенко Олег², Соловійов Сергій¹, Трохимчук Віктор¹,
Бабенко Михайло^{3,4}, Сухін Ростіслав⁵, Капітан Георгій⁵, Дзюблик Олександр⁵,
Ячник Віталій⁵

¹ Кафедра фармації Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, Київ, Україна

² КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської облради, Луцьк, Україна

³ ДП «Державний експертний центр МОЗ України», Київ, Україна

⁴ Кафедра організації та економіки фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Київ, Україна

⁵ ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМНУ», Київ, Україна

Department of Pharmacy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Surtaieva Nataliia

E-mail: surtaieva@ukr.net

Анотація: питання лікування COVID-19 досі залишаються складною проблемою в усьому світі через величезні економічні збитки суспільства в наслідок широкої розповсюдженості захворювання, особливості її перебігу та розвиток ускладнень. Мета роботи – визначення клінічних кінцевих точок та порівняльний аналіз ефективності нових схем лікування амбулаторних пацієнтів з нетяжким перебігом COVID-19. Проаналізовано 64 медичні карти амбулаторних пацієнтів з нетяжким перебігом COVID-19. В залежності від використаної схеми лікування всі пацієнти були розподілені на дві групи, які отримували інгаляції АКК або противірусну терапію комбінованим препаратом нірматрелвіром/ритонавіром. Ефективність кожної фармакотерапевтичної альтернативи було запропоновано визначати на основі ретроспективних даних пацієнтів за термінами нормалізації клініко-лабораторних показників та зникнення клінічних симптомів захворювання. Було встановлено правило, за яким зникнення сукупності всіх клінічних симптомів захворювання в нормі визначаються як клінічна кінцева точка. Було встановлено, що застосування АКК призводить до швидшого зникнення клінічних симптомів, особливо у перший тиждень лікування, що свідчить про його швидкий терапевтичний ефект на початкових етапах. Нірматрелвір/ритонавір також виявився ефективним у зменшенні симптомів, але його ефект проявляється поступово, досягаючи повного полегшення трохи пізніше, ніж у випадку з АКК. Моделювання динаміки досягнення кінцевої клінічної точки за зникненням всіх клінічних симптомів вказує на перевагу використання АКК порівняно з нірматрелвіром/ритонавіром з фармакоекономічної точки зору, якщо додаткові витрати на лікування не перевищують вартість трьох днів лікування.

Ключові слова: COVID-19, ефективність, клінічна кінцева точка, фармакоекономіка

Вступ

Протягом останніх років система охорони здоров'я стикнулася з багатьма викликами, пов'язаними з пандемією COVID-19. Тільки протягом 2023 року вона призвела до понад 769 мільйонів випадків захворювання і більш ніж 6,9 мільйонів смертей (Qaseem, A. et al., 2023). Лікування інфікованих осіб та стримування поширення захворювання залишається в пріоритеті системи охорони здоров'я сьогодні, при чому багато надій покладається на ефективну вакцинацію. Нещодавнє дослідження показало, що імунізація населення проти COVID-19 дозволило врятувати від 14 до 20 мільйонів життів під час першого року їх впровадження (Watson, O. J., et al., 2022). Водночас розподіл вакцин у світі є нерівномірним, а рівень охоплення та ефективність вакцинації може зменшитися з часом, тому значні ресурси направлені також на розробку та впровадження ефективних противірусних препаратів.

На даний момент єдиним противірусним препаратом, рекомендованим для лікування пацієнтів з легким та середньотяжким перебігом COVID-19, є нірматрелвір/ритонавір. В умовах обмеженої кількості етіотропних препаратів актуальним залишається пошук нових безпечних засобів з противірусною дією. Поряд з цим одним із перспективних напрямків є дослідження противірусної активності відомих препаратів та визначення нових терапевтичних підходів до лікування COVID-19. В цьому відношенні, може заслуговувати на увагу препарат амінокапронової кислоти (АКК), для якого вже досліджена та виявлена противірусна дія по відношенню до вірусу грипу (Serkedjjeva, J. et al., 2010). Дослідження *in vitro* показали низьку токсичність та пригнічення репродукції вірусу. Це вказує на потенціал для подальших досліджень противірусних властивостей АКК у клінічних дослідженнях (Дзюблик, І. В., та ін., 2021, Dziublyk, I. V., et al., 2023).

З огляду на зростаючу вагу фармакотерапії коронавірусної інфекції фармакоекономічні дослідження технологій лікування пацієнтів з COVID-19 стають все більш актуальними для оптимального розподілу ресурсів охорони здоров'я. Останні дослідження методів

лікування COVID-19 у США використовують метод «витрати-ефективність» для максимізації соціального добробуту через інструмент ціноутворення (Kelton, K., et al., 2022). По мірі впровадження різних медичних технологій важливо розуміти незалежні та синергічні ефекти потенційних методів лікування COVID-19, щоб визначити найважливіші компоненти при аналізі результатів клінічних досліджень для подальшого фармакоекономічного моделювання.

Клінічні кінцеві точки, наприклад, смертність, тривалість перебування в лікарні, тяжкість захворювання тощо є ключовими для прийняття найкращих рішень щодо ведення пацієнтів та можуть розглядатися як формалізований спосіб вимірювання впливу лікування на те, як пацієнт почувається та функціонує (Grigore, B., et al., 2020). Цей вплив зазвичай виражається у формі покращення або погіршення стану здоров'я. Клінічні кінцеві точки, що використовуються для оцінки впливу, мають бути чітко релевантними до досліджуваного захворювання, патологічного стану або процесу, мають бути уніфікованими, клінічно значущими, чутливими та визнаними практикуючими лікарями. З огляду на це залишається актуальним питання визначення клінічних кінцевих точок при порівнянні технологій лікування амбулаторних пацієнтів з нетяжким перебігом COVID-19.

Мета

Порівняльний аналіз ефективності нових схем лікування амбулаторних пацієнтів з нетяжким перебігом COVID-19 за динамікою зникнення сукупності клінічних симптомів.

Матеріали і методи

Вхідними даними для дослідження були медичні карти 64 пацієнтів з клінічними симптомами нетяжкого перебігу COVID-19, які лікувалися амбулаторно під наглядом лікарів КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської облради з осені 2022 року по весну 2023 року. Пацієнтів включали в дослідження лише за умови їх добровільної згоди з метою та об'ємом запланованих обстежень і необхідністю призначення антиінфекційної терапії із урахуванням ризику виникнення побічних ефектів.

Критерії включення в дослідження були: підписання інформованої згоди пацієнтом, пацієнти віком старше 18 років, пацієнти з легким перебігом COVID-19 по шкалі ВООЗ не більше 3 балів, пацієнти які не потребували додаткового кисню, тривалість захворювання не більше 5 днів від початку перших симптомів, позитивний ПЛР та або експрес-тест до SARS-CoV-2, ризик тромбозу за шкалою Падуа менше 4 балів, прихильність до лікування, в тому числі інгаляційної небулайзерної терапії, а також можливість заповнення опитувальника протягом усього періоду лікування.

Критерії виключення: перебіг захворювання COVID-19 по шкалі ВООЗ 4 бали та більше, відсутність лабораторного підтвердження COVID-19, ризик тромбозу по шкалі Падуа 4 бали та більше, клінічні та лабораторні ознаки ниркової недостатності, потреба в додатковому кисні, порушення функції печінки та нирок тяжкого ступеня, одночасне застосування препаратів, кліренс яких залежить від ізоферменту СУР3А та препаратів які є сильними індукторами ізоферменту СУР3А, відсутність прихильності до будь-якого лікування.

Базове лікування пацієнтів проводилося згідно з Протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженим Наказом МОЗ України № 762 від 02 квітня 2020 року (у редакції наказу МОЗ України № 913 від 17 травня 2023 року). Воно включало стандартні терапевтичні заходи залежно від тяжкості перебігу захворювання, зокрема застосування противірусних препаратів, антикоагулянтів, кортикостероїдів та інших лікарських засобів. Дослідження ефективності альтернативного методу лікування, а саме застосування інгаляційно амінокапронової кислоти було схвалено комісією з питань етики при ДУ НІФП імені Ф.Г. Яновського згідно з Гельсінською декларацією «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальною декларацією про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)» (протокол № 1/2022 від 04.05.2022р.).

В залежності від використаної схеми лікування всі пацієнти були розподілені на дві гру-

пи за принципом рандомізації з використанням методу випадкового розподілу пацієнтів. Це забезпечило рівномірний розподіл хворих між групами та дозволило зберегти репрезентативність контрольної групи навіть після можливого вилучення частини пацієнтів.

Пацієнти 1-ї групи ($n = 33$) отримували інгаляційно амінокапронову кислоту (АКК) 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°C , ломоті в тілі та больовому синдромі).

Пацієнти 2-ї групи ($n = 31$) отримували противірусну терапію комбінованим препаратом нірматрелвіром/ритонавіром, 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 $37,8^{\circ}\text{C}$, ломоті в тілі, больовому синдромі).

В ході дослідження клінічну ефективність фармакотерапії визначали за результатами аналізу комплексу клінічних симптомів з урахуванням критеріїв, які наведені в Європейському посібнику з клінічної оцінки антимікробних лікарських засобів.

Ефективність кожної фармакотерапевтичної альтернативи було запропоновано визначати на основі ретроспективних даних пацієнтів за термінами зникнення клінічних симптомів (рис. 1) (Соловійов, С. О., та ін., 2024).

Такі дані є центральними для визначення кінцевих клінічних точок в досліджуваному процесі фармакотерапії на основі простої моделі з двома станами: захворювання (S) та одужання (H) та визначенням ймовірностей одужання за зникненням клінічних симптомів (рис. 2).

Запропонована модель передбачає зміну частки пацієнтів (S) із часом, а отже дозволяє визначити розподіл терміну зникнення всіх клінічних симптомів (X):

$$X = \{X_1, X_2, \dots, X_n\}. \quad (1)$$

Окрім того, кожний клінічно-лабораторний показник X_i у будь-який момент часу

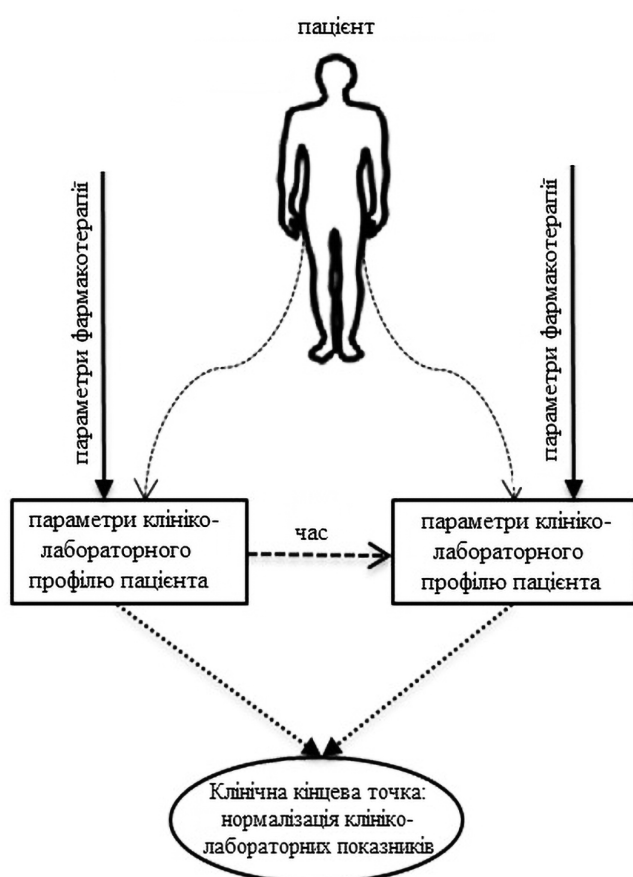


Рис. 1. Динаміка клінічного профілю пацієнта з COVID-19

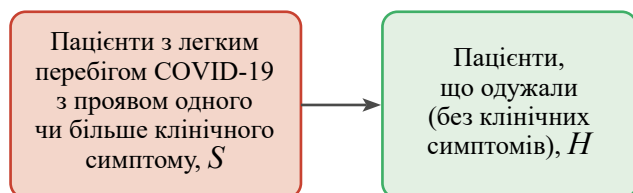


Рис. 2. Концептуальне подання динаміки одужання за зникненням клінічних симптомів

може набувати лише двох універсальних значень: норма (N) або не норма (NN):

$$X \in \{N, NN\}, \quad (2)$$

Це вимагає встановлення єдиного правила, за яким визначається клінічна кінцева точка. Так, клінічно ефективним лікуванням вважали, якщо повністю зникали симптоми та лабораторні ознаки захворювання.

Визначена на основі ретроспективних даних зміна частки пацієнтів за кожним клінічним симптомом дозволяла провести моделювання динаміки нормалізації сукупності клінічних симптомів на основі сигмоїдної

функції загального вигляду (Huang, Y., et al., 2020).

$$f_n(t) = \frac{1}{1 + e^{(h_{n1} - h_{n2} \cdot t)}} \quad (3)$$

де $f_n(t)$ – частка пацієнтів з n -тим клінічним симптомом в часі;

h_{n1}, h_{n2} – параметри моделі;

t – час, дні.

Результати

Відповідно до критеріїв включення в дослідження усі пацієнти до початку лікування мали легку форму COVID-19. Для досягнення мети дослідження у пацієнтів обох груп була проведена оцінка динаміки загального стану та основних клінічних симптомів захворювання на 1-й, 3-й, 8-й та 14-й день спостереження (рис. 3-4).

Обидві групи пацієнтів мали різну динаміку клінічних симптомів протягом 14 днів спостереження. Початкові дані показали, що в перший день група пацієнтів, що отримувала лікування із застосуванням АКК, мала вищий рівень кашлю (81,8%), болю у горлі (93,9%), та закладеності носа (93,9%), порівняно з групою пацієнтів, які отримували нірматрелвір/ритонавір, (93,5%, 96,8%, та 87,1% відповідно). Протягом перших трьох днів спостереження група лікування АКК показала значне зниження проявів кашлю (до 75,8%), болю у горлі (до 57,6%), та закладеності носа (до 81,8%), тоді як у групі лікування нірматрелвіром/ритонавіром ці симптоми залишалися високими: кашель – 93,5%, біль у горлі – 71,0%, закладеність носа – 74,2%. На восьмий день спостереження в групі лікування АКК продовжилось зменшення цих симптомів: кашель (33,3%), біль у горлі (21,2%), закладеність носа (42,4%), що було вище в порівнянні з групою, де застосовували нірматрелвір/ритонавір, де відповідні показники склали 83,9%, 22,6%, та 48,4%. На 14-й день спостереження група з АКК продовжила зменшення симптомів: кашель (24,2%), біль у горлі (9,1%), закладеність носа (30,3%), тоді як в групі з нірматрелвіром/ритонавіром симптоми залишалися високими: кашель – 45,2%, біль у горлі – 12,9%, закладеність носа – 35,5%. Таким чином, хоча група пацієнтів, що отримувала АКК, мала вищий початковий

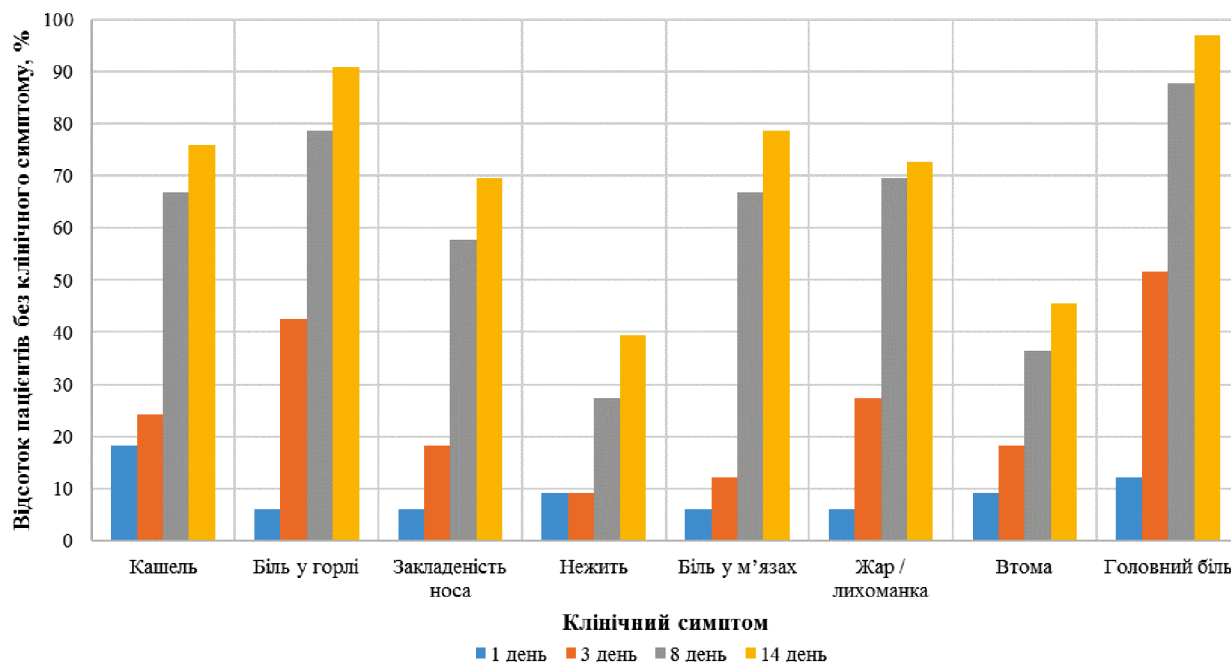


Рис 3. Динаміка клінічних симптомів в 1-й групі хворих (застосування АКК)

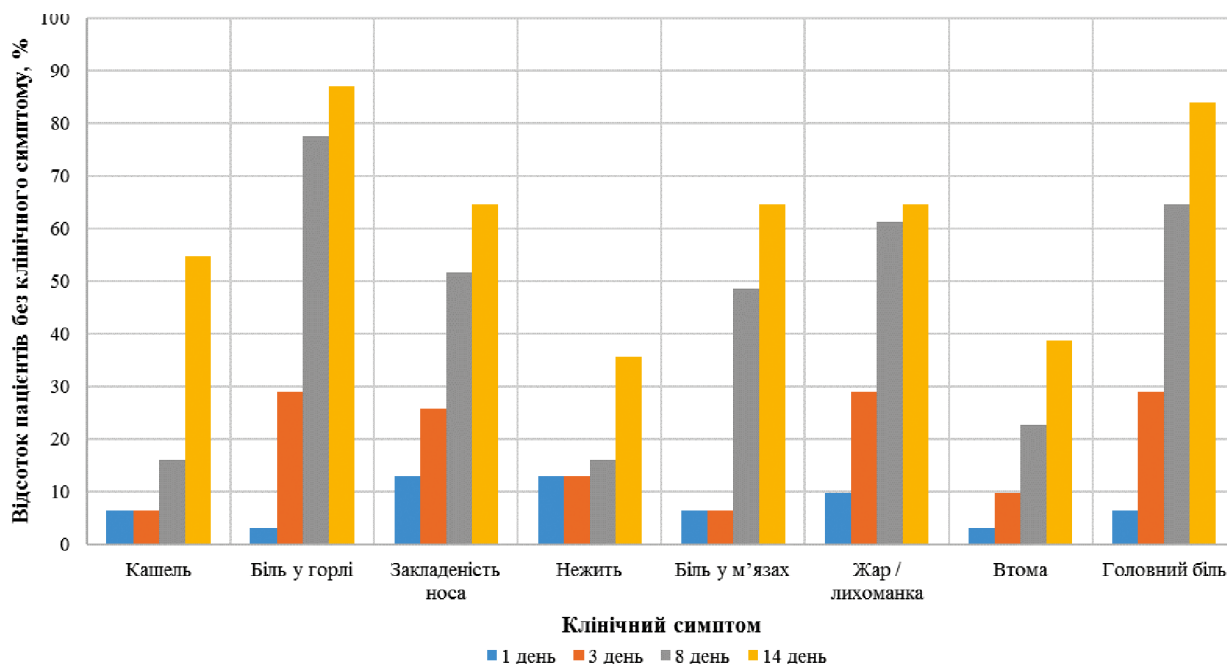


Рис 4. Динаміка клінічних симптомів в 2-й групі хворих (застосування нірматрелвіру/ритонавіру)

рівень симптомів, вона виявила швидше полегшення, на відміну від групи пацієнтів, які лікувались нірматрелвіром/ритонавіром, де симптоми залишалися на високому рівні протягом 14 днів.

Визначена на основі ретроспективних даних зміна частки пацієнтів за кожним клінічним симптомом дозволяла провести моделювання динаміки нормалізації сукупнос-

ті клінічних симптомів, а отже і клінічних кінцевих точок, на основі сігмоїдної функції (рис. 5).

Результати проведеного моделювання показали, що в перші дні лікування обидві групи хворих не демонстрували зникнення симптомів. Протягом перших 10 днів спостереження в обох групах не спостерігалося значного покращення, що може свідчити про те, що

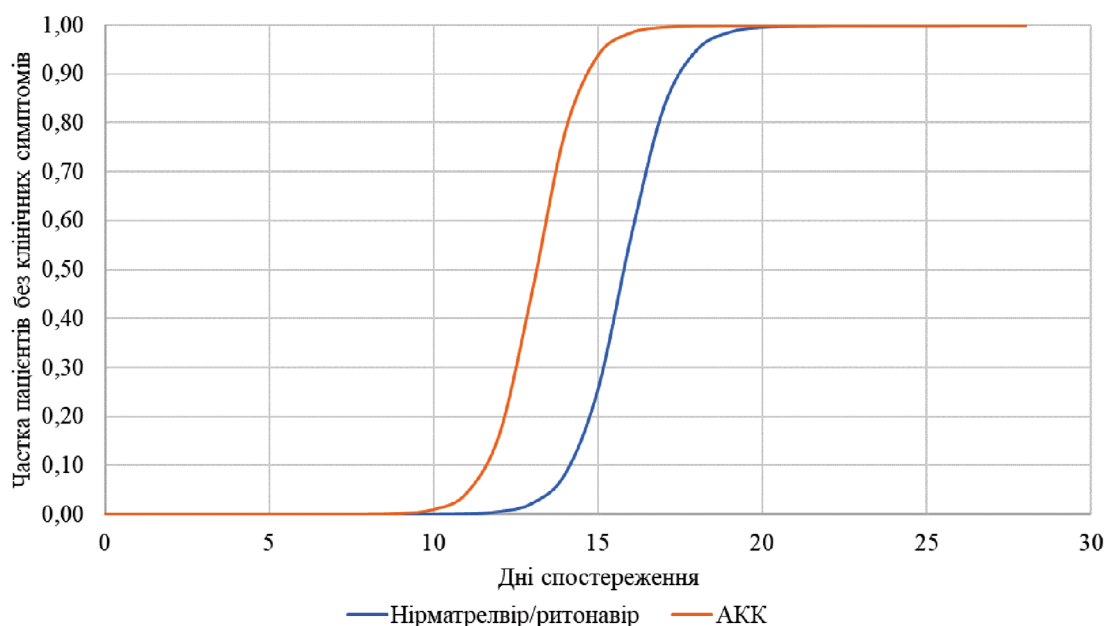


Рис 5. Динаміка клінічних симптомів в 2-й групі хворих (застосування нірматрелвіру/ритонавіру), %

цей період необхідний для накопичення активних речовин у організмі або для початку терапевтичного ефекту. З 10-го до 15-го дня спостереження в групі АКК спостерігалось швидке зникнення симптомів. Відсоток зникнення симптомів збільшувався з 1% до 94%, тоді як у групі лікування нірматрелвіром/ритонавіром цей показник зростав повільніше: з 1% до 26%. На 14-й день лікування АКК досягло 78% зникнення симптомів, тоді як нірматрелвір/ритонавір показав лише 8%. Це вказує на те, що АКК може мати більш швидкий початковий ефект у зменшенні симптомів. У середній період спостереження у групі АКК спостерігалось майже повне зникнення симптомів на 16-й день (99%), тоді як в групі лікування нірматрелвіром/ритонавіром досягнення такого ж результату спостерігалось лише на 19-й день. Це підтверджує, що АКК діє швидше в короткостроковій перспективі, але нірматрелвір/ритонавір показує ефективність у трохи довшому терміні. У фінальній фазі спостереження з 21-го по 28-й день обидві групи досягли 100% зникнення симптомів на 20-й день. Це свідчить про ефективність обох підходів до лікування у довгостроковій перспективі. Медіанне значення (50% пацієнтів без клінічних симптомів) в групі лікування АКК за клінічною кінцевою точкою було досягнуто на 13-й день лікування, а в групі ліку-

вання нірматрелвіром/ритонавіром – на 16-й день лікування.

Обговорення

В цілому, застосування АКК демонструвало швидше початкове зникнення клінічних симптомів, особливо у період з 10-го по 15-й день лікування, що вказує на її швидкий терапевтичний ефект у короткостроковій перспективі. Нірматрелвір/ритонавір також ефективний у зникненні клінічних симптомів, але його терапевтичний ефект проявляється поступово, досягаючи повного зникнення симптомів трохи пізніше, ніж АКК. У підсумку, обидві лікувальні технології є ефективними, оскільки досягають 100% зникнення симптомів до 20-го дня лікування, проте АКК діє швидше на початкових етапах лікування.

Вивчення динаміки досягнення кінцевої клінічної точки як основи клінічної ефективності є основою для подальших фармако-економічних досліджень лікування хворих з нетяжким перебігом перебігу COVID-19. За цих умов, для вирішення наступного завдання дослідження – виявлення найбільш оптимальної схеми лікування хворих на COVID-19 з урахуванням фармако-економічних аспектів, раціонально застосувати метод «мінімізації вартості». Результат такого аналізу приводить до висновку, що застосування АКК є доцільнішим за нірматрелвір/ритонавір, якщо додатко-

ві витрати на лікування не перевищуватимуть вартості 3-х днів лікування.

Висновки

З огляду на зростаючу вагу фармакотерапії коронавірусної інфекції, фармакоекономічні дослідження технологій лікування пацієнтів з COVID-19 стають все більш актуальними для оптимального розподілу ресурсів охорони здоров'я. Запропоновано правило, за яким клінічно ефективним лікування вважали, якщо повністю зникали симптоми та лабораторні ознаки захворювання, а зникнення всіх клінічних симптомів визначається як клінічна кінцева точка для фармакоекономічного дослідження.

Дослідження, що базувалося на аналізі медичних карт 64 амбулаторних пацієнтів з клінічними симптомами нетяжкого перебігу COVID-19, дозволило визначити клінічну ефективність застосування АКК або нірматрелвіру/ритонавіру. Було встановлено, що застосування АКК призводить до швидшого зникнення клінічних симптомів, особливо у перший тиждень лікування, що свідчить про його швидкий терапевтичний ефект на початкових етапах. Нірматрелвір/ритонавір також виявився ефективним у зменшенні симптомів, але його ефект проявляється поступово, досягаючи повного полегшення трохи пізніше, ніж у випадку з АКК. Моделювання динаміки досягнення кінцевої клінічної точки за зникненням всіх клінічних симптомів вказує на перевагу використання АКК порівняно з нірматрелвіром/ритонавіром з фармакоеконо-

мічної точки зору, якщо додаткові витрати на лікування не перевищують вартість трьох днів лікування.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність потенційних та явних конфліктів інтересів, пов'язаних з рукописом.

Згода на публікацію

Всі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису. Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0002-2533-1725](https://orcid.org/0000-0002-2533-1725) (C, D) Surtaieva Natalia

[0000-0002-9865-4314](https://orcid.org/0000-0002-9865-4314) (A, B, D) Yakovenko Oleg

[0000-0003-2681-7417](https://orcid.org/0000-0003-2681-7417) (A, D, E) Soloviov Serhii

[0000-0001-9994-8931](https://orcid.org/0000-0001-9994-8931) (E, F) Trokhymchuk Viktor

(E, F) Babenko Mykhailo
[0000-0003-4604-137X](https://orcid.org/0000-0003-4604-137X) (C, E) Sukhin Rostyslav

[0000-0003-2677-9828](https://orcid.org/0000-0003-2677-9828) (B) Kapitan Georhiy
[0000-0001-5751-684X](https://orcid.org/0000-0001-5751-684X) (E, F) Dziublyk Oleksandr

[0000-0003-0424-1947](https://orcid.org/0000-0003-0424-1947) (B) Yachnyk Vitaliy

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article

REFERENCE

Дзюблик І. В., Трохименко О. П., Соловійов С. О., Гуменюк Г. Л., Дзюблик О. Я., Гуменюк Н. І., Яковенко О. К. Противірусна активність амінокапронової кислоти по відношенню до коронавірусу інфекційного бронхіту в умовах *in vitro*. Укр. пульмонолог. журнал. 2021;29(4):35-39. doi:10.31215/2306-4927-2021-29-4-35-39

Оцінка медичних технологій: від теорії до практики математичного моделювання: навч. посіб. / С. О. Соловійов, Н. А. Білоусова, В. В. Трохимчук. Київ: КПІ ім. Ігоря Сікорського, Вид-во «Політехніка», 2024. 140 с.

Ang Q, Liu Z, Wang W, Li K. Explored research on data preprocessing and mining technology for clinical data applications. 2nd IEEE International Conference on Information Management and Engineering. IEEE, 2010.327-330. doi:10.1109/ICIME.2010.5477660

Beam Jr, T. R., Gilbert, D. N., & Kunin, C. M. (1990). Updated Guidelines for the Evaluation of New Anti-Infective Drug Products. Drug Information Journal. 1990;24(1):225-229. doi:10.1177/009286159002400134

Clinical management of COVID-19: Living guideline (7th version) URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582435>

Dziublyk, I. V., Soloviov, S. O., Trokhimenko, O. P., Dziublyk, O. Y., Smetiukh, M. P., Yakovenko, K., ... & Gumeniuk, M. I. In vitro study of the spectrum antiviral activity of aliphatic acid toward the prototype coronavirus strain. *Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ)*.2023;7(2):218-224. doi:10.4103/bbrj.bbrj_36_23

Grigore, B., Ciani, O., Dams, F., Federici, C., de Groot, S., Möllenkamp, M., Rabbe, S., Shatrov, K., Zemlenyi, A., & Taylor, R. S. Surrogate Endpoints in Health Technology Assessment: An International Review of Methodological Guidelines. *PharmacoEconomics*.2020;38(10):1055–1070. doi:10.1007/s40273-020-00935-1

Huang, Y., Li, W., Macheret, F., Gabriel, R. A., & Ohno-Machado, L. A tutorial on calibration measurements and calibration models for clinical prediction models. *Journal of the American Medical Informatics Association: JAMIA*.2020;27(4):621–633. doi:10.1093/jamia/ocz228

Kelton, K., Klein, T., Murphy, D., Belger, M., Hille, E., McCollam, P. L., Spiro, T., & Burge, R. Cost-Effectiveness of Combination of Baricitinib and Remdesivir in Hospitalized Patients with COVID-19 in the United States: A Modelling Study. *Advances in therapy*.2022;39(1):562–582. doi:10.1007/s12325-021-01982-6

Oral COVID-19 antiviral, Paxlovid, approved by UK regulator (press release). Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. URL: <https://www.gov.uk/government/news/oral-covid-19-antiviral-paxlovid-approved-by-uk-regulator>

Paxlovid EPAR. European Medicines Agency (EMA). URL:<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid>

Pfizer Receives U.S. FDA Emergency Use Authorization for Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment (press release). URL: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-receives-us-fda-emergency-use-authorization-novel>

Qaseem, A., Yost, J., Miller, M. C., Andrews, R., Jokela, J. A., Forcica, M. A., Abraham, G. M., Humphrey, L. L., Scientific Medical Policy Committee of the American College of Physicians, Lee, R. A., Tschanz, M. P., Etxeandia-Ikobaltzeta, I., Harrod, C., Shamliyan, T., & Umana, K. Outpatient Treatment of Confirmed COVID-19: Living, Rapid Practice Points From the American College of Physicians (Version 1). *Annals of internal medicine*.2023;176(1):115–124. doi:10.7326/M22-2249

Serkedjjeva, J., Nikolova, E., & Kirilov, N. Synergistic inhibition of influenza A virus replication by a plant polyphenol-rich extract and epsilon-aminocaproic acid in vitro and in vivo. *Acta virologica*.2010;54(2):137–145. doi:10.4149/av_2010_02_137

Watson, O. J., Barnsley, G., Toor, J., Hogan, A. B., Winskill, P., & Ghani, A. C. (2022). Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *The Lancet. Infectious diseases*.2022;22(9):1293–1302. doi:10.1016/S1473-3099(22)00320-6

Comparative effectiveness of new pharmacotherapy regimens for mild COVID-19 based on symptom resolution dynamics

Surtaieva Natalia¹, Yakovenko Oleg², Soloviov Serhii¹, Trokhymchuk Viktor¹, Babenko Mykhailo^{3,4}, Sukhin Rostyslav⁵, Kapitan Georhiy⁵, Dziublyk Oleksandr⁵, Yachnyk Vitaliy⁵

¹ Department of Pharmacy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Volyn Regional Clinical Hospital, Volyn Regional Council, Lutsk, Ukraine

³ State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁴ Department of Organization and Economy of Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁵ Yanovsky National Institute of Phthisiology and Pulmonology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Surtaieva Natalia

E-mail: surtaieva@ukr.net

Abstract: *the treatment of COVID-19 remains a challenging issue worldwide due to the huge economic losses to society as a result of the disease's widespread prevalence, peculiarities of its course and complications of its development. The purpose of the work was comparative analysis of the effectiveness of new treatment regimens for outpatients with mild COVID-19. 64 medical charts of outpatient diseases with a mild course of COVID-19 were studied. Depending on the treatment regimen used, all patients were divided into two groups that received inhaled ACEs or antiviral therapy with the combination drug nortrelvir/ritonavir. The efficacy of each pharmacotherapeutic alternative would be determined on the basis of retrospective data for the timeframe of normalisation of clinical and laboratory parameters. A rule was established that the set of all clinical and laboratory parameters in the normal range is considered as a clinical endpoint. It was found that the use of ACC treats the disease until the rapid disappearance of clinical symptoms, especially in the first treatment, which works on its rapid therapeutic effect in the initial stages. Nirmatrelvir/ritonavir has also been shown to be effective in reducing symptoms, but its effect is incremental, reaching full relief slightly later than in ACC. Modeling of the dynamics of reaching the clinical point of elimination of all clinical symptoms indicates a pharmacoeconomic advantage of the use of ACC over nirmatrelvir/ritonavir, if the additional costs of treatment do not exceed the cost of three days of treatment.*

Keywords: [COVID-19](#); [Therapeutics](#); [diagnosis](#); [Pharmaceutical Preparations](#); [Pharmacoeconomics](#), efficacy, clinical endpoint.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).