

ОГЛЯД АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ ВКЛЮЧЕНІ ДО ПРОТОКОЛУ ЛІКУВАННЯ COVID-19 В УКРАЇНІ

Олександр Семенов, Ольга Заліська

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Вступ. Коронавірусна хвороба (COVID-19) залишається однією з найважливіших медико-соціальних проблем в Україні та світі. У зв'язку з постійною мутацією вірусу SARS-CoV-2 лікарські засоби (ЛЗ), які за даними доказової медицини проявляли свою ефективність, через декілька місяців стають мало - або неефективними для нових субваріантів вірусу. Оскільки лікування COVID-19 в основному симптоматичне, а для нових штамів притаманна зміна симптоматики та проявів, це вимагає застосування нових ЛЗ. Протоколи лікування COVID-19 постійно змінюються та вдосконалюються: вилучаються неефективні ЛЗ, а додаються препарати з доведеною ефективністю щодо нових штамів вірусу SARS-CoV-2.

Мета (завдання) наукового дослідження. Метою нашого дослідження був огляд асортименту ЛЗ, які включені в «Протокол надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затверджений наказом МОЗ України від 02.04. 2020 року № 762 (у редакції наказу МОЗ України від 17.05.23 року № 913), що містить порядок призначення та застосування ЛЗ для лікування груп пацієнтів з підтвердженим діагнозом: COVID-19.

Матеріали та методи. Матеріалами дослідження були дані Державного реєстру лікарських засобів України та інформаційно-довідкового видання «Компендіум»; протоколу надання медичної допомоги при лікуванні COVID-19 України [1], методичних рекомендацій щодо лікування даного захворювання в США [2] та країнах ЄС [3]; інструкцій до застосування ЛЗ, інформація сайту Tabletki.ua. Проведено аналіз ЛЗ за основними діючими речовинами (міжнародна непатентована назва (МНН)), лікарськими формами (ЛФ), країнами-виробниками. Використані методи системний, логічний, комплексний, графічний [4].

Результати дослідження. Коронавірусна хвороба (COVID-19) це важке гостре респіраторне вірусне захворювання, збудником якого є коронавірус SARS-CoV-2, що вперше був виявлений в місті Ухань (Китайська Народна Республіка), у 2019 році [5]. Частими симптомами захворювання є лихоманка, головний біль, міалгія, біль у горлі, сухий кашель, задуха. У більш важких випадках можлива пневмонія та гострий респіраторний дистрес синдром, тромботичні явища, приєднання бактеріальних інфекцій та вірусні ураження інших органів та систем [6]. За клінічною класифікацією COVID-19 поділяється на легкі (клінічні симптоми виражені слабо), середні (у хворих спостерігається лихоманка та респіраторні симптоми) та важкі випадки.

Після появи перших хворих на COVID-19 в країнах світу почали розроблятися та впроваджуватись у практичну роботу протоколи лікування даного захворювання. ВООЗ розробила та постійно оновлює рекомендації: «Терапія та COVID-19: життя», які містять найновіші дані щодо використання терапевтичних засобів у лікуванні COVID-19.

1 березня 2020 року в Україні був зареєстрований перший випадок захворювання на COVID-19 і вже 2 квітня 2020 року наказом МОЗ України №762 був затверджений протокол надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19).

Даний протокол містить схеми лікування пацієнтів дитячого та дорослого віку, дані про призначення протівірусної / імуномодуючої та підтримуючої терапії, моноклональних антитіл, антикоагулянтної терапії, ранньої підтримуючої терапії за наявності тяжкої гострої респіраторної інфекції, антибактеріальної терапії бактеріальної ко-інфекції у пацієнтів з COVID-19, гострого респіраторного дистрес-синдрому і гіпоксемічної дихальної недостатності, сепсису та септичного шоку, використання реконвалесцентної плазми, яка містить нейтралізуючі антитіла класу IgG проти SARS-CoV-2 у високих титрах, мультисистемного запального синдрому при COVID-19 у дітей та підлітків.

За час пандемії клінічний протокол змінювався та вдосконалювався. Протягом 2020-2023 років наказами МОЗ України проведено 13 змін та доповнень до протоколу лікування. В таблиці №1 наведені МНН ЛЗ, які були внесені у протокол та рекомендовані для лікування COVID-19 та препарати, що виключені по причині відсутності лікувального ефекту. Для симптоматичного лікування неускладнених форм COVID-19 та усунення таких проявів захворювання, як лихоманка та міалгія протоколом лікування рекомендовано застосування Парацетамолу (Код АТХ N02B E01) у дозуванні по 500 мг, та Ібупрофену (Код АТХ M01AE01) у дозуванні по 200 мг. Дані ЛЗ виявляють найбільш виражений жарознижувальний, знеболювальний та протизапальний ефекти і мають низький спектр побічної дії.

Фармакоеконімічний аналіз даних ЛЗ з урахуванням усіх форм випуску та виробників засвідчив різноманітність даних препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку. Зазначені ЛЗ представлені широким асортиментом торговельних назв, форм випуску, виробників та діапазоном цін. Аналізуючи таблетовані форми парацетамолу та ібупрофену, які рекомендовані для застосування Протоколом лікування, нами встановлено, що на фармацевтичному ринку України парацетамол в таблетованій формі, який найбільш використовується при симптоматичному лікуванні неускладнених форм COVID-19, представлений 18-а торговельними назвами, 7-и виробників, в дозах по 200 мг, 325 мг, 500 мг в діапазоні цін від 6,10 грн. до 65,40 грн. за 10 таблеток.

Ібупрофен представлений 26-и торговельними назвами, 10-и виробників в діапазоні цін від 36,70 грн. до 120,70 грн. за 20 таблеток.

Системні кортикостероїди (СК) використовуються при лікуванні COVID-19, оскільки вони протидіють гіперзапаленню [7].

Таблиця №1. Зміни у протоколі лікування COVID-19 за 2020-2023 рр.

Дата внесення змін до протоколу	№ наказу МОЗ України	Внесені до протоколу ЛЗ	Вилучені з протоколу ЛЗ
10.04.20	№858	Фавіпіравір 200 мг; Гідроксихлорхінолін 400 мг; Хлорохін 600 мг; Тоцилізумаб 20 мг/мл Ремдесевір 100 мг	
17.09.20	№2116	Парацетамол 500 мг; Ібупрофен 200 мг; Низькомолекулярні гепарини; Системні кортикостероїди; Антибактеріальні ЛЗ; Озельтамівір 75 мг;	
11.11.20	№2583		Гідроксихлорхінолін 400 мг; Хлорохін 600 мг;
20.11.20	№2693	Імуноглобулін людини 10 %	
20.09.21	№1979	Моноклональні антитіла: Бамланівімаб 700 мг; Етесевімаб 1400 мг	
11.11.21	№2495	Противірусні ЛЗ прямої дії	
30.12.21	№2948	Тофацитиніб 5 мг	
17.05.23	№913	Регданвімаб 40 мг	Фавіпіравір 200 мг;

СК застосовують перорально або внутрішньовенно. Протоколом лікування передбачений дексаметазон (код АТХ Н02А В02), або інші кортикостероїди, такі як гідрокортизон (Н02А В09) чи метилпреднізолон (Н02А В04). Доза дексаметазону по 6 мг один раз на добу є еквівалентною (з точки зору глюкокортикоїдного ефекту) 32 мг метилпреднізолону (8 мг кожні 6 годин або 16 мг кожні 12 годин) або 150 мг гідрокортизону (50 мг кожні 8 годин). Тривалість лікування 7-10 днів (або до виписки із закладу охорони здоров'я, якщо це відбудеться раніше).

Аналіз дексаметазону у ін'єкційній формі, який є препаратом вибору за даними протоколу, показав, що на ринку України він представлений 7-а торговельними назвами, 6-и виробників в діапазоні цін від 13,85 грн. до 61,43 грн. за 5 ампул.

Пацієнтам, що належать до груп ризику прогресування до тяжкого або критичного перебігу захворювання та мають ознаки пневмонії призначають ремдесевір (J05A B16) - це системний противірусний препарат прямої дії, який рекомендований хворим, що мають ризик прогресування до тяжкого або критичного перебігу захворювання і належать до групи ризику: вік >65 років та наявність тяжких супутніх патологій в стадії декомпенсації - цукровий діабет, тяжка хронічна патологія дихальної та серцево-судинної систем, імуносупресивні стани, ниркова недостатність. Ремдесевір найкраще призначати у перші 5 днів від появи перших симптомів захворювання, але доцільно у будь-який термін за наявності клінічних показань.

У перший день призначається навантажувальна доза по 200 мг один раз на добу, з другого дня - підтримуюча доза по 100 мг один раз на добу. Тривалість лікування 5 днів.

Одним із основних ускладнень, що виникає у хворих на COVID-19, є утворення тромбів, що може призвести до негативних наслідків та смерті пацієнта, і тому застосування низькомолекулярних гепаринів (НМГ) у стаціонарному лікуванні COVID-19 на сучасному етапі відіграє дуже важливу роль. Дане захворювання супроводжується підвищеним тромбоутворенням, яке виникає внаслідок імунної відповіді організму на запальний процес, спричинений вірусом SARS-CoV-2 [8]. Антитромботичну терапію, включаючи НМГ або нефракціонований гепарин (НФГ), було запропоновано як потенційну терапію від COVID-19 для зниження дифузної внутрішньосудинної активації згортання крові [9].

Нами проаналізовано групу антитромботичних засобів групи гепарину, до якої належать препарати, які зазначені в протоколі лікування, а саме: Еноксапарин натрію (B01AB05), Надропарин кальцію (B01A B06), Далтепарин натрію (B01A B04), Беміпарин натрію (B01A B12). Ці ЛЗ виробляють у вигляді розчину для ін'єкцій та розфасовано в одноразові шприци для дозованого застосування чи багаторазові флакони. Частотний аналіз виявив, що на фармацевтичному ринку України ці ЛЗ представлені 9-ма торговельними назвами, які, в свою чергу, поділені за кількістю діючої речовини в 1мл розчину.

Аналізуючи фірми-виробники встановлено, що більша половина (52,6%)

представлених НМГ вироблено в Україні. З них 2 торговельні назви виготовлено ТОВ «Фармекс груп», по 1 АТ «Фармак» та ТОВ «Юрія-Фарм». 47,4% торговельних назв препаратів імпортуються, з них країнами-виробниками є Іспанія (26,3%), Бельгія (10,5%), Франція (5,3%) та Китай (5,3%).

За даними міжнародних публікацій, майже 70% пацієнтів, у яких було діагностовано COVID-19, під час перебування у стаціонарі чи амбулаторно

отримували за призначенням лікаря антибактеріальні ЛЗ [10].

Згідно протоколу лікування антибактеріальні ЛЗ протипоказані при COVID-19 та призначаються виключно за наявності лабораторно підтвердженої супутньої бактеріальної інфекції або при обґрунтованій підозрі до неї. В табл. №2 наведені групи антибіотиків, які рекомендовані для лікування супутніх бактеріальних інфекцій при COVID-19:

Таблиця №2. Антибактеріальні ЛЗ, що рекомендовані для лікування інфекційних ускладнень COVID-19

Легкий перебіг	Середній перебіг	Важкий перебіг
Захищені пеніциліни (амоксцилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам); Макроліди (азитроміцин, кларитроміцин); Цефалоспориномі П покоління (цефуроксим)	Амоксицилін/клавуланат; Макроліди (азитроміцин або кларитроміцин); Цефалоспориномі П - III покоління (цефуроксим, цефтріаксон, цефотаксим, цефазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим); Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин)	Цефалоспориномі III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим); Макроліди (азитроміцин або кларитроміцин); Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин); Цефоперазон/сульбактам, Цефтріаксон/сульбактам, Цефтріаксон/тазобактам, Цефотаксим/сульбактам).

В листопаді 2020 року згідно наказу МОЗ України №2583 з протоколу лікування COVID-19 були вилучені Гідроксихлорхінолін по 400 мг, та Хлорохінін по 600 мг, оскільки ВОЗ не рекомендує гідроксихлорохінін для запобігання ускладнень при COVID-19. Ця рекомендація базується на результатах 6-и досліджень із понад 6000 учасників, які мали COVID-19 і отримували

гідроксихлорохінін. Використання гідроксихлорохіну для лікування та профілактики ускладнень захворювання не вплинуло на перебіг хвороби, зниження госпіталізації або смерті від COVID-19. Прийом гідроксихлорохіну для профілактики ускладнень при COVID-19 може збільшувати ризик виникнення побічних явищ (діарея, нудота, біль у животі, сонливість та головний біль).

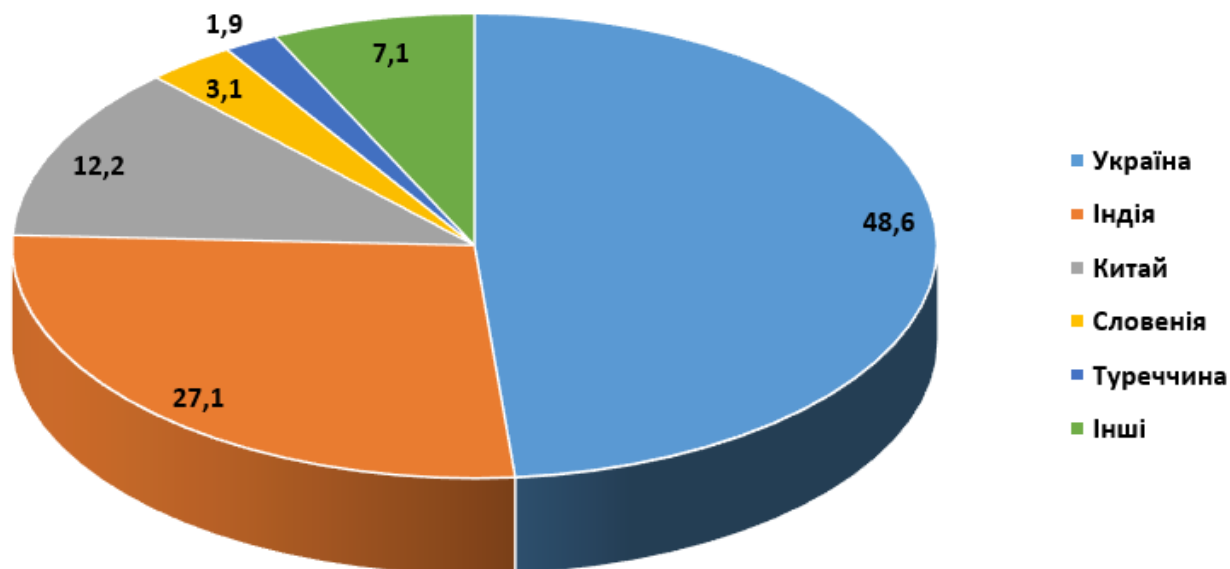


Рисунок №1. Розподіл країн-виробників ЛЗ включених в протокол лікування COVID-19 (%)

Також в травні 2023 року з Протоколу лікування був виключений Фавіпіравір по 200 мг. Згідно даних клінічних досліджень він не мав жодного позитивного впливу на скорочення госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, потреби в кисневій терапії та часу до виведення вірусу з організму пацієнта. Проте повідомлялося про незначний вплив

на час клінічного покращення, але вона не була статистично значущою [11]. Встановлено, що Фавіпіравір не має ефективності щодо скорочення госпіталізації пацієнтів з COVID-19 легкого та середнього ступеня тяжкості [12].

Нами систематизовано асортимент ЛЗ, які включені у Протокол лікування. Він налічує 33 міжнародні непатентовані назви (МНН) з 10 АТС-груп.

Аналіз Державного реєстру ЛЗ України за цими МНН показав, що на ринку наявні 255 торгових назв з цих АТС-груп. Виявлено, що асортимент ЛЗ, відповідно до протоколу лікування COVID-19, включає 124 (48,6%) препарати вітчизняного виробництва, та 131 (51,4%) - імпортований. Досліджуваний перелік ЛЗ представлений препаратами для лікування COVID-19 займають препарати виробництва Індії та Китаю (Рисунок. №1). Аналіз асортименту ЛЗ за ЛФ показав, що наявні 9 форм, основна питома вага яких припадає на ін'єкційні засоби 57,2% (порошок для розчину для інфузій 36,4%; розчин для інфузій 7,4%; розчин для ін'єкцій 6,7%; порошок для розчину для ін'єкцій 6,7%); решта - таблетки 33,7%; капсули 6,3%; суспензії 1,2%; супозиторії ректальні 0,8%; сироп - 0,8%.

Таким чином, асортимент ЛЗ для лікування COVID-19, що включені до протоколу лікування, налічує 33 МНН і представлений 255 торговельними назвами, з яких 48,6% виробляються в Україні. Забезпечення лікувальних установ ЛЗ є частково імпортозалежним і тому вартість фармакотерапії є досить високою, що вимагає проведення фармакоеконімічних досліджень для оптимізації витрат з бюджету на лікування. Перспективним є імпортозаміщення та вітчизняне виробництво ЛЗ, включених у протокол лікування COVID-19.

Висновки

1. Огляд асортименту ЛЗ показав, що у зв'язку із частими мутаціями вірусу SARS-CoV-2 та розробкою і впровадженням у медичну практику нових препаратів, протоколи лікування COVID-19 в Україні та світі постійно змінюються і вдосконалюються. Додаються нові ЛЗ з доведеною безпечністю та ефективністю, а малоефективні вилучаються.
2. Асортимент ЛЗ представлений у протоколі лікування 33-а МНН з 10 АТС-груп. Основна група препаратів це ін'єкційні ЛЗ (57,2%), що є доказом того, що протокол розроблений та використовується передусім для лікування хворих в умовах стаціонару.
3. Аналіз фармацевтичного ринку України показав наявність 255 торговельних назв ЛЗ, які рекомендовані протоколом. Виявлено, що асортимент ЛЗ, відповідно до протоколу лікування COVID-19, включає 124 (48,6%) препаратів вітчизняного виробництва, та 131 (51,4%) - імпортованих, що вказує на потребу вироблення в Україні більшої кількості ЛЗ даних груп.
4. У зв'язку із тим, що протокол розрахований на лікування COVID-19 передусім в умовах стаціонару, необхідно розробити та впровадити протокол фармацевта з метою рекомендації ЛЗ для лікування неускладнених форм захворювання.

Overview of the range of medicines included in the treatment protocol of COVID-19 in Ukraine Oleksandr Semenov, Olga Zaliska

Introduction. The coronavirus disease (COVID-19) remains one of the most important medical and social problems in Ukraine and the world. In connection with the constant mutation of the SARS-CoV-2 virus, medicinal products (drugs), which according to evidence-based medicine showed their effectiveness, after a few months become little or ineffective against new

препаратами з 18 країн світу. Структура асортименту ЛЗ за виробниками така: Україна - 48,6%; Індія - 27,1%; Китай - 12,2%; Словенія - 3,1%; Туреччина - 1,9%; інші - 7,1%, які включають 13 країн-виробників. Отже, основну питому вагу, майже 40% серед імпортованих

subvariants of the virus. Since the treatment of COVID-19 is mainly symptomatic, and changes in symptoms and manifestations are characteristic of new strains, this requires the use of new drugs. Treatment protocols for COVID-19 are constantly changing and improving: ineffective drugs are removed, and drugs with proven effectiveness against new strains of the SARS-CoV-2 virus are added. **Materials and methods.** The research materials were data from the State Register of Medicinal Products of Ukraine and the information and reference publication "Compendium"; protocol for providing medical assistance in the treatment of COVID-19 in Ukraine[1], methodological recommendations for the treatment of this disease in the USA[2] and EU countries [3]; instructions for the use of drugs, information on the website Tabletki.ua. An analysis of pharmaceuticals by main active substances (international non-proprietary name (INN)), dosage forms (LP), and producing countries was carried out. System, logical, complex, graphic methods are used. **Research results.** Corona virus disease (COVID-19) is a severe acute respiratory viral disease, the causative agent of which is the SARS-COV-2 coronavirus. Frequent symptoms of the disease are fever, headache, myalgia, sore throat, dry cough and shortness of breath. In more severe cases, pneumonia, acute respiratory distress syndrome, thrombotic phenomena, joining of bacterial infections and viral damage to other organs and systems are possible. In Ukraine, on April 2020, by order of the Ministry of Health of Ukraine No. 762, the Protocol for the provision of medical assistance for the treatment of the coronavirus disease (COVID-19) was approved, which includes treatment schemes for children and adults. During the pandemic, the clinical protocol was changed and improved. During 2020-2023, 13 changes and additions to the treatment protocol were made by order of the Ministry of Health of Ukraine. The range of drugs for the treatment of COVID-19, which are included in the protocol, includes 33 INNs and is represented by 255 trade names, of which 48.6% are produced in Ukraine, and 51.4% are imported. The provision of drug treatment facilities is partly dependent on imports, and therefore the costs of pharmacotherapy are quite high, which requires conducting pharmacoeconomic studies to optimize the costs from the budget for the treatment of patients with COVID-19. Import substitution and domestic production of drugs that are included in the Protocol for the treatment of COVID-19 are promising. **Conclusions.**

1. A review of the range of drugs showed that due to frequent mutations of the SARS-CoV-2 virus and the development and introduction of new drugs into medical practice, the protocols for the treatment of COVID-19 in Ukraine and the world are constantly changing and improving. New drugs with proven safety and effectiveness are added, and ineffective ones are removed.
2. The range of drugs is presented in the Treatment Protocol of the 33rd INN of 10 ATS groups. The main group of drugs is injectable drugs (57.2%), which is proof

that the protocol was developed and used primarily for the treatment of patients in hospital conditions. 3. Analysis of the pharmaceutical market of Ukraine showed the presence of 255 trade names of drugs recommended by the protocol. It was found that the range of drugs, in accordance with the Protocol for the treatment of COVID-pharmacist's protocol for the purpose of recommending drugs for the treatment of uncomplicated forms of the disease.

Keywords: coronavirus disease (COVID-19), treatment protocol, pharmacotherapy, dosage form

References:

1. Protokol "Providing medical assistance for the treatment of the coronavirus disease (COVID-19)". URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0762282-20#Text>
2. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. URL: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines>.
3. European Union strategy for COVID-19 therapeutics. URL: https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/coronavirus-response/public-health/treatments-covid-19_en
4. Samsonov VV., Silvestrov AM., Tachynina OM. Methodology of scientific research and examples of its use. K.: NUHT, 2022. 385 p. URL: <https://ela.kpi.ua/bitstream/123456789/47687/1/MND.pdf>
5. Yang C.-L, Qiu X, Zeng Y.-K et al. Coronavirus disease 2019: A clinical review. URL: [Eur Rev Med Pharmacol Sci 2020; 24 \(8\): 4585-4596 DOI: https://doi.org/10.26355/eurrev_202004_21045](https://doi.org/10.26355/eurrev_202004_21045)
6. Pauline Vetter, Diem Lan Vu, Arnaud G L'Huillier. Clinical features of covid-19 URL: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1470>
7. Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Aug 16;8(8). URL: Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Nov 17;11. URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014963>.
8. Wichman D., Sperhake J.-P., Lutgehetmann M. et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. URL: <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
9. Giossi R., Menichelli D., Pani A. et al. A Systematic Review and a Meta-Analysis Comparing Prophylactic and Therapeutic Low Molecular Weight Heparins for Mortality Reduction in 32,688 COVID-19 Patients // *Frontiers in Pharmacology*. URL: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.698008>
10. Robertson T., Carter E. D., Chou V. B. et al. Early estimates of the indirect effects of the COVID-19 pandemic on maternal and child mortality in low-income and middle-income countries: a modelling study // *Lancet. Global Health.* - 2020. - V. 8, Is. 7. - P. 901-908. URL: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30229-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30229-1)
11. Batool S, Vuthaluru K, Hassan A, et al. Efficacy and Safety of Favipiravir in Treating COVID-19 Patients: A Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Cureus.* 2023 Jan 12;15(1):e33676. URL: <https://doi.org/10.7759/cureus.33676>
12. Vaezi A., Salmasi M., Soltaninejad F. et al. Favipiravir in the outpatient treatment of COVID-19: a multicenter,

19, includes 124 (48.6%) drugs of domestic production, and 131 (51.4%) - imported drugs, which indicates the need to produce more drugs of these groups in Ukraine. 4. In connection with the fact that the protocol is designed for the treatment of COVID-19 primarily in hospital conditions, it is necessary to develop and implement a randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial. URL: <https://doi.org/10.3390/arm91010004>