








В.Д. Москалюк¹, 
І.В. Баланюк¹, 
М.О. Андрущак^{1*}, 
Б.В. Сирота¹, 
Л.М. Гончарук², 
Н.В. Чернецька², 
В.В. Іліка³ 

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА COVID-19 (огляд літератури)

Буковинський державний медичний університет
вул. Головна, 137, Чернівці, 58022, Україна
Bukovinian State Medical University
Holovna str., 137, Chernivtsi, 58022, Ukraine
*e-mail: margaritaassistant@gmail.com

Цитування: Медичні перспективи. 2024. Т. 29, № 1. С. 67-74

Cited: Medicni perspektivi. 2024;29(1):67-74

Ключові слова: COVID-19, лікування, пацієнти

Key words: COVID-19, treatment, patients

Реферат. Оцінка ефективності лікування хворих на COVID-19 (огляд літератури). Москалюк В.Д., Баланюк І.В., Андрущак М.О., Сирота Б.В., Гончарук Л.М., Чернецька Н.В., Іліка В.В. ВООЗ визнала, що COVID-19 є глобальною пандемією. В умовах, коли COVID-19 продовжує швидко поширюватися по всьому світу, охоплюючи різні групи населення, і незважаючи на те, що чинні стандарти надання допомоги цим хворим постійно оновлюються, актуальним є продовження пошуку нових більш ефективних методів лікування. Звісно, лікування коронавірусної хвороби залишається складним питанням, оскільки лікарські засоби, які згубно діють на вірус, знаходяться на етапі розробки й випробувань, а ті, які широко використовуються, не завжди здатні впливати на реплікацію вірусу. Серед засобів для етіотропної терапії були рекомендовані ремдесивір, фавіпіравір, гідроксихлорохін з азитроміцином чи без нього, івермектин, лопінавір/ритонавір. Але в теперішній час ВООЗ зазначає, що немає жодних доказів, на підставі яких рекомендували б будь-яке специфічне протівірусне лікування проти COVID-19. Результати, отримані шляхом проведення багатоцентрових рандомізованих клінічних досліджень, які проводились у 30 країнах світу та охопили 11 266 осіб різного віку, в більшості осіб дорослого та похилого віку показали, що застосування протівірусних препаратів хоч і дає позитивну динаміку у лікуванні пацієнтів, проте має ряд побічних ефектів, що можуть впливати в подальшому на якість життя пацієнтів. На жаль, використання плазми з крові людей, які перехворіли на COVID-19, не рятує тяжких хворих від необхідності підключення до апарата штучної вентиляції легень і не збільшує їхні шанси на виживання. У лікуванні акцент зроблено на застосуванні патогенетичної терапії. Стисло наведено основні заходи неспецифічної індивідуальної та колективної профілактики під час запровадження карантину. Стаття призначена в основному для лікарів, які працюють з хворими на COVID-19 і контактними особами. Лікування хворих на COVID-19, як правило, патогенетичне, оскільки немає специфічних протівірусних препаратів. Рішення стосовно медичної допомоги в амбулаторно-поліклінічних умовах ухвалюється після клінічної оцінки стану пацієнта та оцінки домашньої безпеки. Осіб, які знаходяться в групі ризику щодо розвитку ускладнень, слід скерувати на стаціонарне лікування.

Abstract. Assessment of the efficiency of treatment of patients with COVID-19 (literature review). Moskaliuk V.D., Balaniuk I.V., Andrushchak M.O., Sirota B.V., Honcharuk L.M., Chernetska N.V., Ilika V.V. WHO has recognized that COVID-19 is a global pandemic. In the conditions when COVID-19 continues to spread rapidly throughout the world, covering different groups of the population, and despite the fact that the existing standards of care for these patients are constantly updated, it is urgent to continue the search for new, more effective methods of treatment. Currently, the treatment of patients with COVID-19 remains difficult, since the drugs that have a harmful effect on the virus are at the stage of development and testing. Remdesivir, favipiravir, hydroxychloroquine with or without azithromycin, ivermectin, lopinavir/ritonavir were recommended among the agents for etiotropic therapy. But at present, the WHO notes that there is no evidence to recommend any specific antiviral treatment against COVID-19. The results obtained by conducting multicenter randomized clinical trials, which were conducted in 30 countries of the world and included 11,266 people of different ages, mostly adults and elderly. Unfortunately, the use of plasma from the blood of people who have contracted COVID-19 does not save the lives of seriously ill patients from the need to be connected to a ventilator and does not increase their chances of survival. This is also reported by WHO. In treatment, emphasis is placed on the application of pathogenetic therapy. The main measures of non-specific individual and collective prevention with the

introduction of quarantine are briefly given. The article is intended mainly for doctors who work with patients with COVID-19 and contact persons. Treatment of patients with COVID-19, as a rule, is pathogenetic, since there are no specific antiviral drugs. The decision regarding medical care in an outpatient clinic setting is made after a clinical assessment of the patient's condition and an assessment of home security. People who are at risk of developing complications should be referred for inpatient treatment.

До переліку гострих респіраторних вірусних інфекцій, які набули статусу емерджентних в останні століття (SARS, грип А (H5N1, H1N1), MERS-CoV), додався ще один представник – coronavirus disease 2019 (COVID-19).

11 березня 2020 р. ВООЗ визнала, що COVID-19 є глобальною пандемією. В умовах, коли COVID-19 продовжує швидко поширюватися по всьому світу, охоплюючи різні групи населення, і незважаючи на те, що чинні стандарти надання допомоги цим хворим постійно оновлюються, актуальним є продовження пошуку нових більш ефективних методів лікування. Стратегія розробки методів лікування хворих на COVID-19 можлива в трьох напрямках: пошук нових ефективних противірусних лікарських засобів; дослідження ефективності наявних противірусних препаратів; розробка нових підходів до лікування.

SARS-CoV-2 – одноланцюговий РНК-вірус, вкритий оболонкою, що викликає захворювання COVID-19. Він є небезпечним через швидке поширення, має високі показники летальності, особливо серед пацієнтів похилого віку та хворих, які страждають на супутні захворювання, що пов'язані з пригніченням імунітету.

Незважаючи на те, що коронавірус з'явився у світі декілька років тому, лікування таких пацієнтів залишається складним, оскільки лікарські засоби, які згубно діють на вірус, знаходяться на етапі розробки й випробувань [3], а ті, які широко використовуються, не завжди впливають на реплікацію вірусу.

У світі проводяться клінічні дослідження понад 350 лікарських засобів. Пошуку ліків від захворювання, спричиненого SARS-CoV-2, сприяє ВООЗ, яка в березні 2020 р. започаткувала глобальну програму клінічного випробування «Solidarity» [4].

Серед засобів для етіотропної терапії були рекомендовані ремдесивір, фавіпіравір, гідроксихлорохін з азитроміцином чи без нього, івермектин, лопінавір/ритонавір. На цей момент немає жодних доказів, на підставі яких рекомендували б будь-яке специфічне противірусне лікування проти COVID-19, – про це йшлося в черговій доповіді ВООЗ.

Проаналізовано ефективність застосування противірусних препаратів при лікуванні хворих на коронавірусну інфекцію. Проаналізовано літературні джерела, де висвітлені результати

клінічних досліджень, у яких використовувались противірусні препарати, оцінено їхній позитивний та негативний вплив.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Огляд літератури було проведено з використанням пошукових систем на платформах PubMed та Google Scholar, реферативної бази даних наукової літератури Scopus. Було проаналізовано дані стосовно Covid-19 та принципів лікування пацієнтів з коронавірусною інфекцією з 2020 до 2022 року. Проводився пошук статей з використанням англійської та української мов. За допомогою бібліографічних та аналітичних методів проаналізовано близько 50 літературних джерел, серед яких були оглядові, рандомізовані та когортні дослідження, а також міжнародні рекомендації щодо призначення противірусних препаратів, накази, українські та європейські протоколи лікування коронавірусної інфекції.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ремдесивір – це відомий противірусний препарат, який рекомендований для лікування пацієнтів з COVID-19 (SARS-CoV-2), його перевага полягає в тому, що він сприяє запобіганню розмноження вірусу в організмі людини. Цей препарат є нуклеотидним аналогом, безперечно активним проти SARS-CoV-2 і споріднених коронавірусів (включаючи SARS- та MERS-CoV) як *in vitro*, так і в дослідженнях на тваринах, згідно з результатами наукових досліджень. Дія ремдесивіру пов'язана з тим, що він метаболізується в активну форму GS-441524 [5,6]. Також він є аналогом нуклеотидного аденіну, тому блокує активність вірусної РНК-полімерази, а також роботу екзорибонуклеази.

Ці всі механізми сприяють тому, що відбувається пригнічення вірусної РНК.

Після включення препарату до протоколів лікування COVID-19 були проведені численні дослідження його впливу на перебіг захворювання. Результати клінічного застосування ремдесивіру при COVID-19 узагальнені Grein et al. Пацієнти отримували курс лікування протягом 10 днів за схемою 200 мг в/в 1-й день, а далі по 100 мг щодня. Результати показали, що в 68% пацієнтів спостерігалось покращення стану та пришвидшення одужання за умови, що цей препарат був уведений на ранній стадії захворювання [1, 6]. Згідно з іншими дослідженнями

встановлено, що ремдесивір не впливає на смертність від SARS-CoV-2; не впливає на тривалість проведення штучної вентиляції легень; результати досліджень вказують лише на зменшення тривалості гарячкового періоду; використання препарату запобігає виникненню ускладнень після перенесеної COVID-19 [2, 7, 8, 9].

Для пацієнтів з тяжким і критичним перебігом COVID-19 рекомендована доза ремдесивіру в перший день становить 200 мг (в/в протягом 30-120 хв). Також рекомендується – 100 мг один раз на добу вже з 2-го дня. Тривалість лікування зазвичай становить 5 днів для пацієнтів, що не перебувають на штучній вентиляції легень (ШВЛ) у відділенні інтенсивної терапії, та в той же час не отримують мембранної оксигенації (ЕКМО). Якщо ж пацієнт перебуває на ШВЛ або ЕКМО, курс лікування ремдесивіром пролонгується до 10 днів і більше.

Одним з показників під час вибору ремдесивіру є швидкість клубочкової фільтрації (eGFR), тому пацієнтам з COVID-19 варто визначити ШКФ ще до призначення цього препарату.

Є застереження, що препарат не варто застосовувати пацієнтам з eGFR < 30 мл/хв. Окрім використання ремдесивіру, можливе також застосування його аналога Veclufi. Ефективність цього засобу доведено за результатами аналізу даних трьох випадкових контрольованих клінічних випробувань, у яких взяли участь пацієнти, госпіталізовані з COVID-19 від легкого до важкого перебігу недуги [8, 10]. Але в той же час ВООЗ повідомила про неефективність використання ремдесивіру для боротьби з COVID-19 після проведення великомасштабних рандомізованих досліджень [2].

Фавіпіравір (торгова назва: Avigan) розроблений компанією Fujifilm Toyama Chemical Company і має ліцензію в Японії та Китаї. Цей засіб вибірково інгібує РНК-залежну РНК-полімеразу, фермент, який необхідний для реплікації РНК-вірусу в клітинах людини [11, 12]. Фавіпіравір функціонує як аналог пурину, діючи на гуанін та аденін. Діючи на окремі молекули, цей засіб припиняє продовження синтезу вірусної РНК. Фавіпіравір внутрішньоклітинно перетворюється в активну речовину і потім розпізнається як субстрат вірусною РНК-залежною РНК-полімеразою. Препарат має широкий спектр дії щодо РНК, але не є дієвим проти ДНК-вірусів [10].

Були проведені дослідження із застосуванням фавіпіравіру та лопінавіру/ритонавіру для визначення більш ефективного препарату в боротьбі з COVID-19 [13]. Лікування отримали 35 пацієнтів, яким в 1 добу призначали по 1600 мг фавіпіравіру двічі на день; з 2-14 доби – по 600 мг двічі на

день), а також 45 пацієнтів отримали лікування лопінавіром/ритонавіром (з 1-14 доби по 400 мг/100 мг двічі на день) і спостерігались 14 днів після лікування. Установлено, що фавіпіравір сприяє швидшому виведенню вірусу з організму та покращенню легеневої картини під час рентгенографії легень. Побічні ефекти під час прийому фавіпіравіру виникали зрідка та не призводили до порушень функцій організму, жоден з пацієнтів не отримував додаткового лікування, що могло бути пов'язаним із застосуванням противірусного препарату [10, 13, 18].

Нещодавно Chen et al. [10, 11] провели багаточентрові відкриті мічені рандомізовані клінічні дослідження фавіпіравіру на 116 пацієнтах на COVID-19 в Ухані. Встановлено, що в осіб з легким чи середнім ступенем тяжкості перебігу COVID-19 (які раніше не отримували противірусних препаратів) фавіпіравір показав добру ефективність з точки зору покращення загального самопочуття на 7 день і зниження частоти гарячки та кашлю. Рівень клінічного одужання становив 71,4% за використання фавіпіравіру. У дослідженні брали участь хворі вісімнадцяти років і старше. Фавіпіравір застосовували в дозі 1600 мг двічі на добу в 1-й день і потім 600 мг двічі на день протягом семи-десяти днів.

Фавіпіравір є препаратом вибору для лікування пацієнтів із середнім і тяжким перебігом Covid-19. Рекомендована доза становить 1600 мг двічі на добу протягом перших 2 годин, а в наступні дні дозу рекомендовано зменшити до 600 мг двічі на добу. Загальний курс лікування фавіпіравіром коливається від 5 до 14 днів.

Згідно з літературними джерелами, фавіпіравір чинить тератогенну дію на плід, що є прямим протипоказанням при застосуванні у вагітних у будь-якому терміні вагітності. Його тератогенний ефект може впливати й на лактаційний період.

Гідроксихлорохін (Плаквеніл) – синтетичний антипротозойний препарат та протиревматичний препарат, що є похідним 4-амінохіноліну, для перорального застосування. Механізм дії гідроксихлорохіну проти деяких вірусних інфекцій вивчений слабо, зокрема повідомлялося, що він перешкоджає проникненню коронавірусу в клітину та його реплікації. У невеликих клінічних дослідженнях показано, що комбінація гідроксихлорохіну з азитроміцином підсилювала противірусний ефект [18, 42].

Варто вказати, що результати великої кількості опублікованих зарубіжних досліджень, а також вітчизняний досвід вказують на можливість застосування гідроксихлорохіну в низьких дозах, меншою мірою асоційованих з порушеннями

серцевого ритму, у пацієнтів з легким і середньотяжким перебігом COVID-19 за умови призначення його протягом перших 3-5 днів захворювання [42]. Використання гідроксихлорохіну в пацієнтів з тяжким перебігом хвороби, як правило, виявляється неефективним.

ВООЗ не рекомендує застосування гідроксихлорохіну як засіб для лікування хворих на COVID-19. Ця рекомендація заснована на результатах 30 випробувань, у яких брали участь понад 10 000 пацієнтів з діагнозом COVID-19. Прийом гідроксихлорохіну не забезпечив ні зниження летальності, ні зменшення потреб у механічній вентиляції легень або продовження такої вентиляції. Застосування гідроксихлорохіну для лікування хворих на COVID-19 може підвищити ризик порушення серцевого ритму, кровообігу та лімфообігу, ураження нирок, печінкової недостатності та відмови печінки.

Дослідження «Solidarity», «Recovery» (Великобританія) і Кокранівський огляд інших наукових даних, пов'язаних з використанням гідроксихлорохіну, показали, що гідроксихлорохін не забезпечує зниження летальності серед госпіталізованих пацієнтів з діагнозом COVID-19. Беручи до уваги ці дані, ВООЗ у червні 2020 р. припинила роботу з гідроксихлорохіном у рамках дослідження «Solidarity» [1-2].

Згідно з наведеним наказом МОЗ України, гідроксихлорохін для пацієнтів на COVID-19 середньої тяжкості можна використовувати за відсутності протипоказань та в умовах стаціонару в дозі 400 мг через 12 год у першу добу, надалі по 200 мг двічі на день до 5 діб, під контролем електрокардіографії.

Івермектин є протипаразитарним препаратом. Це селективний позитивний алостеричний модулятор ГАМК-залежних і глутамат-залежних хлоридних каналів. Окрім того, у низці досліджень показано, що івермектин має противірусну активність щодо різних РНК- та ДНК-вірусів *in vitro* та *in vivo*. Відомо, що цей препарат може блокувати реплікацію широкого спектра вірусів шляхом інгібування α/β 1-опосередкованого імпортом ядерного імпорту вірусних білків [12, 18].

У дослідженні, виконаному Elgazzar A. et al. [12], взяли участь 600 осіб, рандомізованих у 4 групи лікування (по 100 пацієнтів) та 2 групи профілактичних заходів (по 100 осіб, контактних інфікованих COVID-19). У групи 1 і 2 входили пацієнти з легким або середнім ступенями тяжкості захворювання. Пацієнти першої групи отримували івермектин у дозі 0,4 мг/кг і стандартне лікування, пацієнти групи 2 – гідроксихлорохін 400 мг 2 рази на день у першу добу,

потім по 200 мг 2 рази на день протягом 5 діб і стандартне лікування. Групи 3 і 4 включали тільки тяжкохворих пацієнтів. Пацієнти групи 3 отримували івермектин 0,4 мг/кг у поєднанні зі стандартним лікуванням, група 4 – гідроксихлорохін і стандартне лікування.

За результатами досліджень, у пацієнтів груп 1 і 3, які приймали івермектин, спостерігалось статистично значуще зниження швидкості прогресування захворювання (1% проти 22%, $p < 0,001$). Також у групах 1 і 3 відмічено значне зниження летальності (0% і 2%) відповідно до груп 2 і 4, де пацієнти приймали гідроксихлорохін (4% і 20% відповідно). У групах 3 і 4 (тяжкохворі пацієнти) відмінностей у результатах було ще більше – більш низькі показники прогресування захворювання (4% проти 30%) і летальності (2% проти 20%, $p < 0,001$).

Аналіз даних низки доклінічних досліджень показав, що івермектин має противірусну активність, у тому числі відносно вірусу SARS-CoV-2. Результати клінічних досліджень ефективності застосування івермектину для лікування та/або профілактики COVID-19 неоднозначні, але, тим не менше, у деяких з них показано позитивний вплив препарату на стан пацієнтів, що проявлялося зниженням рівня летальності, тяжкості перебігу інфекції, більш раннім вірусним кліренсом і зниженням ризику ураження при профілактичному застосуванні.

На сьогоднішній день ні в одному з проведених клінічних досліджень не отримано достатньо даних, що дозволяють підтвердити ефективність застосування івермектину при COVID-19 [18].

ВООЗ не рекомендує застосовувати івермектин поза клінічними дослідженнями [12].

Лопінавір/Ритонавір – препарат з групи інгібіторів протеази. Широко використовувався в схемах антиретровірусної терапії та призначався для лікування ВІЛ-інфекції. Проте зарекомендував себе добре і в *in vitro* проти SARS-CoV та проти MERS-CoV у дослідженнях на тваринах.

У рандомізованому дослідженні, за участі 199 пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 (усі вони отримували лопінавір/ритонавір у дозі 400 мг два рази на день протягом двох тижнів), лопінавір був не препаратом вибору, а допоміжним до стандартного плану лікування. Суттєвої різниці у швидкості полегшення симптомів не відмічалось, тому ця схема лікування була вилучена з міжнародних клінічних протоколів.

Отже, можна стверджувати, що лопінавір/ритонавір має зовсім незначну ефективність

чи взагалі не має ніякого значення у лікуванні хворих на COVID-19 [13, 18].

Тоцилізумаб – це препарат з рекомбінантних моноклональних антитіл до людського рецептора інтерлейкіна-6 (IL-6), використовується як імуносупресор при низці захворювань. При COVID-19 може відбуватися інтенсивна секреція цитокінів – так званий цитокіновий шторм. Уважають, що блокування сигнальних шляхів IL-6 знімає цей стан, і тоцилізумаб розглядався як перспективний препарат для лікування тяжкої форми захворювання [9, 15, 16, 18].

У дослідженні Xu Xiaoling, Han Mingfeng et al. тоцилізумаб був використаний як додаток до основної терапії в 17 пацієнтів з тяжкими та в 4 хворих з критичними формами COVID-19, причому 20 серед 21 хворого отримували кисневу підтримку, 1 пацієнт перебував на неінвазивній вентиляції легень та 2 – на інвазивній. Усі пацієнти вижили та були виписані, у середньому час госпіталізації становив $15,1 \pm 5,8$ доби. Побічних ефектів препарату виявлено не було [15, 18].

Казиривімаб/імдевімаб (REGN-COV2, Ронапрев) – експериментальний препарат, розроблений американською біотехнологічною компанією Regeneron Pharmaceuticals. Це штучний «коктейль антитіл», створений для захисту від коронавірусу SARS-CoV-2. До складу препарату входить суміш двох моноклональних антитіл – REGN10933 та REGN10987. Комбінація кількох антитіл призначена для запобігання розвитку стійкості до препарату через мутації вірусу.

Ефективність та безпеку REGN-COV2 оцінювали в рамках дослідження RECOVERY. Третя фаза дослідження показала, що в людей, які заразилися COVID-19, але симптомів зараження ще не було, ризик перебігу хвороби в тяжкій формі знижувався при застосуванні REGN-COV2. Ті, у кого виявилися симптоми, одужували швидше [16, 35, 36, 37]. REGN-COV2 отримав екстрений доступ до застосування в США, проте цей препарат не є рекомендованим в європейських країнах. Використання моноклональних антитіл для лікування хворих на COVID-19 підтримано ВООЗ [1, 2].

Перші дослідження Chenguang Shen, Zhaoqin Wang et al. із застосування реконвалесцентної плазми у хворих на COVID-19 були проведені в Китаї. Згідно з результатами цього дослідження, п'ять пацієнтів отримали позитивні зміни та відповідно зменшення маніфестації клінічних симптомів у середньому в проміжку між 10 та 22 днем лікування. Усі вони мали COVID-19, що поєднувався з пневмонією та різким зниженням PaO_2/FiO_2 , і, відповідно, перебували у відділенні

інтенсивної терапії на ШВЛ, як доповнення до стандартного лікування отримували стероїдні та протівірусні препарати. Після першого тижня в пацієнтів нормалізувалася температура тіла та відновився рівень PaO_2/FiO_2 . Отже, це дослідження показало перспективні результати на майбутнє. Проте через малу вибірку та відсутність хворих у групі порівняння немає чітких підстав вважати цю схему терапії ефективною для лікування пацієнтів з COVID-19 [15, 18].

У дослідженні Chung-Yi Wu, Jia-Tsong Jan et al. реконвалесцентну плазму отримували 4 пацієнти без супутніх захворювань на 20-ту добу госпіталізації, 1 пацієнт з гіпертонією та недостатністю мітрального клапана – на 10-ту добу. Донорська плазма містила антитіла IgG та IgM проти SARS-CoV-2 та нейтралізувала культури вірусу *in vitro*.

Пацієнти також отримували протівірусне лікування лопінавіром/ритонавіром та інтерфероном, поліпшення клінічного стану було досягнуто через 1 тиждень після її переливання (нормалізація температури тіла, усунення органної дисфункції та нормалізація PaO_2 / FiO_2). Відзначалося збільшення титру антитіл; респіраторні проби дали негативний результат на SARS-CoV-2 між 1-ю та 12-ю добами після переливання плазми [13, 18, 22, 36, 42]. Великомасштабні рандомізовані контрольовані дослідження демонструють ефективність використання цього методу лікування, що може змінити перебіг пандемії COVID-19. При переливанні плазми реконвалесцентів протягом кількох діб після забору інфікованим пацієнтам можна досягти найкращих результатів до розвитку гуморальної відповіді на COVID-19. Однак треба мати на увазі, що переливання реконвалесцентної плазми матиме обмежену доступність, переливання має здійснюватися в стаціонарних умовах і може вимагати великого обсягу інфузії. Крім того, процедура може викликати різні побічні реакції, а також є небезпека зараження різними інфекціями, що передаються через кров.

Незважаючи на всі сподівання, плазма, виділена з крові людей, які перехворіли на COVID-19, не рятує тяжких хворих від необхідності підключення до апарата штучної вентиляції легень і не збільшує їхні шанси на виживання. Про це повідомляє ВООЗ.

ВИСНОВКИ

1. З даних, опублікованих на сторінці ВООЗ, відомо, що Плаквеніл (гідроксихлорохін), Ковіфор (ремдесивір) та Алувіа (лопінавір) або зовсім не мали впливу на тяжкість перебігу хвороби у хворих на COVID-19, або мали незначний ефект.

Результати, отримані шляхом проведення багатоцентричних рандомізованих клінічних досліджень, які проводились у 30 країнах світу та охопили 11 266 осіб різного віку, у більшості осіб дорослого та похилого віку показали, що застосування протівірусних препаратів хоч і дає позитивну динаміку в пацієнтів, проте має ряд побічних ефектів, що можуть впливати в подальшому на якість життя пацієнтів.

2. Використання моноклональних антитіл підтримано ВООЗ. На сьогоднішній день ВООЗ заявила про створення глобального проєкту з виготовлення препаратів з моноклональних антитіл не тільки в країнах з високим економічно-технічним розвитком, а й із середнім і низьким. На жаль, використання плазми з крові людей, які перехворіли на COVID-19, не рятує тяжких хворих від необхідності підключення до апарата штучної вентиляції легень і не збільшує їхні шанси на виживання. Про це також повідомляє ВООЗ.

Внески авторів:

Москалюк В.Д. – написання – рецензування та редагування, ведення;

Баланюк І.В. – програмне забезпечення, дослідження, написання – початковий проєкт;

Андрущак М.О. – методологія, програмне забезпечення, формальний аналіз, адміністрування проєкту, знаходження фінансової підтримки;

Сирота Б.В. – дослідження, написання – початковий проєкт;

Гончарук Л.М. – перевірка, візуалізація;

Чернецька Н.В. – ресурси, курація даних;

Ліка В.В. – концептуалізація, ресурси.

Фінансування: дослідження проведено за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, в рамках НДР «Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування поєднаної патології внутрішніх органів».

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Kupferschmidt K, Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. *Science*. 2020;367:1412-3. doi: <https://doi.org/10.1126/science.367.6485.1412>
2. Andreychyn MA, Nytych NA, Zavidniuk NH, Iosyk II, Ischuk IS. [Treatment of patients with COVID-19 at the current stage. *Infectious diseases*]. *Infektsiini khvoroby*. 2020;3:5-17. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.3.11548>
3. Dubrov SO, Slavuta HB, Havrylenko OO, Poniatovskiy PL. [Nutritional therapy of patients with COVID-19. Overview of recommendations]. *Pain, anaesthesia & intensive care*. 2020;2(91):9-2. Ukrainian. doi: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.2\(91\).2020.205595](https://doi.org/10.25284/2519-2078.2(91).2020.205595)
4. Salasc F, Lahlali T, Laurent E, Rosa-Calatrava M, Pizzorno A. Treatments for COVID-19: Lessons from 2020 and new therapeutic options. *Current Opinion in Pharmacology*. 2022;62:43-59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.11.002>
5. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Science translational medicine*. 2017;9(396):eaal3653. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653>
6. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2327-36. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>
7. Ansems K, Grundeis F, Dahms K, Mikolajewska A, Thieme V, Piechotta V, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;8:CD014962 doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014962>
8. FDA approves first treatment for COVID-19. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 21]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>
9. Swadi AA, Shlash RF, Dibby HJ, Kadhim SAA, Abas MS. Efficacy of Tocilizumab among Severe COVID-19 patients. *HIV Nursing*. 2022;22(2):376-9.
10. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering*. 2020;6(10):1192-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
11. Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *MedRxiv*. 2020;03(17):20037432. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
12. Elgazzar A, Eltaweel A, Youssef SA, Hany B, Hafez M, Moussa H. Efficacy and safety of ivermectin for treatment and prophylaxis of COVID-19 pandemic. *Research Square*. 2020 Dec 28. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-100956/v2>
13. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020 May 7;382(19):1787-99. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
14. Ramos-Rincon JM, López-Carmona MD, Cobos-Palacios L, López-Sampalo A, Rubio-Rivas M, Martín-Escalante MD, et al. Remdesivir in very old patients (≥80 years) hospitalized with COVID-19: real world data from the SEMI-COVID-19 Registry. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(13):3769. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11133769>
15. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with

- tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(20):10970-5.
doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>
16. Maraolo AE, Crispo A, Piezzo M, Di Gennaro P, Vitale MG, Mallardo D, et al. The use of tocilizumab in patients with COVID-19: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled studies. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(21):4935.
doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10214935>
17. Rianty AD. Studi in silico senyawa yang terkandung dalam tanaman artemisin (*artemisia annua* L.) sebagai anti SARS-COV-2 [dissertation]. Universitas BTH Tasikmalaya; 2022.
18. Oliva JE, Zelaya S, Dominguez R. Opciones terapéuticas contra el Covid-19. San Salvador; INS; 2021. 30 p.
19. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Current Biology*. 2020;30(7):1346-51.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022>
20. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARSCoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clinical and Experimental Pediatrics*. 2020;63(4):119.
doi: <https://doi.org/10.3345/cep.2020.00493>
21. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2020;382:1199-207.
doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
22. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*. 2020;395(10223):514-23.
doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
23. Burke RM, Midgley CM, Dratch A, Fensterseib M, Haupt T, Holshue M, et al. Active monitoring of persons exposed to patients with confirmed COVID-19-United States, January-February 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(9):245-6.
doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6909e1>
24. Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, Li X, Li L, Li C, et al. Aerosol and surface distribution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in hospital wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1583-91.
doi: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200885>
25. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerging Microbes & Infections*. 2020;9(1):386-9.
doi: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>
26. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Walrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(10):970-1.
doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
27. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(10):2000180.
doi: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>
28. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung S, Hayashi K, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis*. 2020 May;94:154-5.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.020>
29. Hui DS. Super-spreading events of MERS-CoV infection. *The Lancet*. 2016;388(10048):942-3.
doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30828-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30828-5)
30. Schwartz DA. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Arch Pathol Lab Med*. 2020 Jul 1;144(7):799-805.
doi: <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA>
31. Pneumonia of unknown cause – China. World Health Organization [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 21]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229>
32. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;1-5. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
33. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *Jama*. 2020;323(18):1775-6.
doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
34. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020;323(13):1239-42.
doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
35. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(5):837-40.
doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05979-7>
36. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020;323(11):1061-9.
doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
37. Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, et al. Emerging 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*. 2020;295(1):210-7.
doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200274>
38. Zhu T, Wang Y, Zhou S, Zhang N, Xia L. A comparative study of chest computed tomography features in young and older adults with Corona Virus disease (COVID-19). *Journal of Thoracic Imaging*. 2020 Jul;35(4):W97-W101. doi: <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000513>
39. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF, et al. Proposal for international standardization of the use of lung ultrasound for COVID-19 patients; a simple, quantitative, reproducible method.

Journal of Ultrasound in Medicine. 2020;7(39):1413-9.
doi: <https://doi.org/10.1002/jum.15285>

40. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Science Translational Medicine*. 2017;9(396):5653.
doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653>

41. Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky PH, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;6(20):697-706.
doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30200-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30200-0)

42. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Jul 28;71(15):732-9.
doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>

43. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of Critical Care*. 2020;57:279-83.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>

Стаття надійшла до редакції 07.11.2023;
затверджена до публікації 02.03.2024

