

РОЗРОБКА Й АПРОБАЦІЯ БАГАТОВИМІРНОЇ МОДЕЛІ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕХНОЛОГІЙ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЛЕГКИМ ПЕРЕБІГОМ COVID-19, АСОЦІЙОВАНОГО ІЗ СУПУТНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

О.К. Яковенко^{1,2}, С.О. Соловійов^{3,4}, М.П. Сметюх^{3*}, О.Г. Ханін², Е.М. Ходош⁵, Я.О. Дзюблик⁶, Н.В. Суртаєва⁴

¹КП “Волинська обласна клінічна лікарня” Волинської облради, Луцьк, Україна

²Волинський національний університет ім. Лесі Українки, Луцьк, Україна

³КПІ ім. Ігоря Сікорського, Київ, Україна

⁴Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, Київ, Україна

⁵Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

⁶ДУ “Національний інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України”, Київ, Україна

*Corresponding author: msmetiuh@gmail.com

Received 26 August 2023; Accepted 15 January 2024

Проблематика. Сьогодні коронавірусна хвороба (COVID-19) залишається актуальною проблемою системи охорони здоров'я України, що вимагає подальших зусиль для розробки ефективних підходів до лікування, особливо в пацієнтів із наявністю супутньої (коморбідної) патології.

Мета. Розробка й апробація багатовимірної моделі ефективності терапії легких форм COVID-19 у пацієнтів із супутніми захворюваннями на прикладі застосування амінокапронової кислоти (АКК) порівняно з нірматрелвіром/ритонавіром і симптоматичною терапією.

Методика реалізації. Моделювання базувалося на результатах клінічного дослідження трьох груп хворих на легку форму COVID-19, асоційовану з коморбідними станами, в яких у динаміці оцінювалися клінічні симптоми та якість життя шляхом анкетування за стандартизованим опитувальником. Для аналізу динаміки клінічних симптомів, виявлення загальних закономірностей та їхнього взаємозв'язку з якістю життя застосовували регресійний аналіз.

Результати. Моделювання динаміки окремих клінічних симптомів дало змогу дослідити тенденції одужання пацієнтів із легкою формою COVID-19, асоційованою із супутніми захворюваннями, при застосуванні різних лікарських засобів. Використання АКК сприяло зникненню основних симптомів значно швидше, ніж інші підходи до лікування. Регресійний аналіз проілюстрував, що кашель, біль у горлі та загальна втома мають найбільший негативний вплив на якість життя пацієнтів. Ці симптоми є важливими факторами погіршення фізичного та психологічного здоров'я й обмежують активність пацієнтів під час перебігу захворювання.

Висновки. Уперше запропоновано комплексну багатовимірну модель, яка бере до уваги як динаміку окремих клінічних симптомів, так і якість життя пацієнта. Розроблену модель апробовано із застосуванням ретроспективних даних проведеного клінічного дослідження пацієнтів із легким перебігом COVID-19 і наявністю супутніх захворювань. Багатовимірне моделювання клінічної ефективності застосування АКК, нірматрелвіру/ритонавіру чи тільки симптоматичного лікування показало раціональність застосування АКК порівняно з іншими методами лікування. Моделювання з урахуванням якості життя надало системне розуміння взаємозв'язку між сукупністю клінічних симптомів і загальним станом пацієнта, сприяючи раціональному підходу до лікування та догляду.

Ключові слова: коронавірусна інфекція; легкий COVID-19; амінокапронова кислота; супутні захворювання; клінічна ефективність; багатовимірне моделювання.

Вступ

Пандемія коронавірусної інфекції COVID-19, що розпочалась у 2019 році та була спричинена новим коронавірусом SARS-CoV-2, охопила весь світ і привернула увагу всієї медичної спільноти [1, 2]. На сьогодні клінічний досвід вказує на те, що COVID-19 з клінічної точки зору є гетерогенним захворюванням, починаючи від безсимптомного або легкого ступеня тяжкості до важкого або критичного перебігу недуги [3].

Клінічні симптоми гострої фази COVID-19 включають лихоманку, сухий кашель, втому, біль у горлі, порушення смаку та нюху, задишку, закладеність носа, міалгію й артралгію, біль, головний біль і нудоту [4, 5]. Крім того, деякі дослідження описують психологічні скарги, втому, фізичні обмеження та зниження якості життя після перенесеної інфекції [6–8].

Основними напрямками лікування пацієнтів із COVID-19 є противірусна терапія, запобігання виникненню та боротьба з цитокіновим

штормом і тромбозами [9]. Оскільки репродукція SARS-CoV-2 є чинником розвитку різноманітних, у т.ч. й тяжких, клінічних симптомів COVID-19, у світі активно досліджують ефективність і безпеку протівірусних засобів. З огляду на те, що репродукція вірусу може бути особливо активною на початку захворювання, протівірусна терапія може мати найбільший вплив до того, як хвороба перейде в гіперзапальний стан із тяжким перебігом. Із цього погляду може заслуговувати на увагу препарат амінокапронової кислоти (АКК), для якого вже досліджена та виявлена протівірусна дія відносно вірусу грипу [10]. Теоретично механізм протівірусної дії АКК може полягати в пригніченні ранньої стадії репродукції деяких респіраторних вірусів на етапі проникнення вірусу в чутливі клітини епітелію верхніх і нижніх дихальних шляхів людини. Дослідження *in vitro* показали низьку токсичність і пригнічення репродукції вірусу. Це вказує на потенціал для подальшого вивчення протівірусних властивостей АКК у клінічних дослідженнях [11]. Альтернативною технологією лікування пацієнтів із легким перебігом COVID-19, які мають супутні захворювання, може бути комбінація нірматрелвір/ритонавір – комбінований препарат, що містить у своєму складі два інгібітори вірусних протеаз: основний інгібітор протеази 3CL SARS-CoV-2 нірматрелвір, або PF-07321332, та низькі дози інгібітора протеази ВІЛ 1-2 ритонавір [12–14].

Згідно з баченням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), якість життя (health-related quality of life, або HRQoL) визначається як сприйняття людиною свого місця в житті в контексті культури, в якій вона живе, її цінностей, цілей, очікувань, стандартів і проблем [15]. Сьогодні якість життя суттєво пов'язана з хронічними захворюваннями, тому поліпшення показника HRQoL для пацієнтів із хронічними захворюваннями є критично важливим кроком у контролі прогресування захворювання та запобіганні ускладненням [16]. Пандемія COVID-19 ускладнила лікування хронічних захворювань, погіршивши якість життя пацієнтів. Це підкреслює важливість зосередження особливої уваги на пацієнтах із COVID-19 із супутніми захворюваннями при виборі оптимальної схеми лікування. Попередні дослідження показали, що стать, вік, освіта, статус зайнятості, наявність діабету, серцева недостатність і госпіталізація у відділення інтенсивної терапії можуть бути значу-

щими незалежними предикторами HRQoL [17]. Завдяки багатовимірності HRQoL і різноманітному використанню цього показника, в т.ч. для вимірювання клінічної ефективності застосовуваних технологій лікування, відомими на сьогодні є різні моделі для визначення HRQoL [18]. Такі моделі застосовуються для визначення якості життя для різних станів здоров'я та захворювань, на різних етапах життя, для окремих пацієнтів, їхніх родин і спільнот. Зазвичай показник HRQoL розглядається як динамічний, суб'єктивний і багатовимірний, а його виміри часто включають фізичні, соціальні, психологічні та духовні чинники [19]. Ці виміри можуть бути і більш конкретними, такими як емоції, когнітивні функції, економічний статус та інтелект [20], можуть враховувати кількість друзів і розмір родини [21]. Хоча теоретичні основи визначення HRQoL можуть бути послідовними у різних моделях, різниця в термінології часто ускладнює узагальнення результатів різних досліджень. Дедалі частіше констатується відсутність узгодженості серед моделей HRQoL, використовуваних у різних дослідженнях [22]. Не менш важливим із позицій ефективності лікування є зменшення проявів симптомів захворювання, що значно покращує якість життя пацієнта. Але попри те, що COVID-19 є гострим захворюванням, існує ризик загострення супутніх захворювань і відтермінованих негативних ефектів, а отже, зниження якості життя в цілому. Як і багато інших ГРВІ, COVID-19 проявляється різними симптомами, кожен із яких можна вважати окремим “виміром” [23–25]. Це є значним медико-соціальним викликом, який обґрунтовує актуальність пошуку комплексної моделі лікування пацієнтів із легкою формою COVID-19, асоційованою з коморбідною патологією. Розробка такої уніфікованої моделі клінічної ефективності на основі оціненої якості життя та динаміки клінічних симптомів дасть змогу в перспективі спростити її тестування й удосконалення, забезпечить можливість порівняння результатів різних досліджень, сприятиме узгодженості та чіткості кінцевих висновків.

Метою роботи була розробка й апробація багатовимірної моделі клінічної ефективності лікування пацієнтів із легким перебігом COVID-19 і з ризиком загострення супутніх захворювань на прикладі застосування АКК порівняно з нірматрелвіром/ритонавіром і симптоматичною терапією.

Матеріали та методи

Вхідними даними для побудови моделі були результати клінічного дослідження, в яке були відібрані пацієнти з клінічними симптомами COVID-19 у період пандемії з вересня 2022 р. по травень 2023 р., які лікувалися на базі КП “Волинська обласна клінічна лікарня”. Всім пацієнтам у гострий період захворювання був підтверджений діагноз “легкий COVID-19” за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції та/або швидкого імунохроматографічного тесту для визначення антигенів SARS-CoV-2 із клінічною оцінкою захворювання по шкалі ВООЗ не більше 3-х балів [26].

Усі пацієнти отримували опитувальник для самостійного заповнення. Опитувальник був аналогічним тому, який використовувався в багатоцентровому, рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні 3-ї фази з метою оцінки ефективності та безпечності МК-4482 для запобігання COVID-19 (лабораторно підтвердженої інфекції SARS-CoV-2 із наявними симптомами) у дорослих, які проживають із особою з COVID-19, код дослідження МК-4482-013. Опитувальник був спрямований на визначення динаміки наявності та ступеня важкості симптомів, таких як кашель, біль у горлі, закладеність носа, нежить, задишка та інших, у контрольній і досліджуваній групах пацієнтів.

Критеріями включення в дослідження були: підписання інформованої згоди пацієнтом, пацієнти віком старше 18-ти років, пацієнти з легким перебігом COVID-19 – по шкалі ВООЗ не більше 3-х балів, пацієнти, які не потребували додаткового кисню, тривалість захворювання не більше 5-ти днів від початку перших симптомів, позитивний ПЛР та/або експрес-тест до SARS-CoV-2, ризик тромбозу за шкалою Падуа менше 4-х балів, лояльність до лікування, в т.ч. 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 ізофермента СУР3А і препаратів, які є сильни-

ми індукторами ізофермента СУР3А, відсутність лояльності до будь-якого лікування.

Залежно від використаної схеми лікування всі пацієнти були розподілені на три групи. Пацієнти першої (основної) групи ($n = 23$) отримували АКК у вигляді небул по 2 мл (50 мг/мл) через компресорний інгалятор (небулайзер) 3 р/добу протягом 7-ми днів та за потребою (при підвищенні температури тіла більше $37,8^{\circ}\text{C}$, ломоті в тілі та больовому синдромі) нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) Ібупрофен 400 мг.

Пацієнти другої (першої контрольної) групи ($n = 24$) отримували противірусну терапію комбінованим препаратом нірматрелвір/ритонавір, по 3 таблетки (2 таблетки нірматрелвіру та 1 таблетка ритонавіру) 2 рази на добу та НПЗП Ібупрофен 400 мг за потребою (при підвищенні температури тіла більше $37,8^{\circ}\text{C}$, ломоті в тілі, больовому синдромі).

Пацієнти третьої (другої контрольної) групи ($n = 23$) отримували симптоматичну терапію препаратом на основі ектоїну, 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 $37,8^{\circ}\text{C}$, больовому синдромі та ломоті в тілі).

У ході дослідження оцінювались демографічні показники, клінічний стан, прояв симптомів (кашель, біль у горлі, нежить, закладеність носа, біль у м'язах, втома, жар і лихоманка, головний біль) протягом періоду спостереження. Ефективність лікування оцінювалась за клінічним станом пацієнта на 1, 3, 8, 14 і 28-й дні спостереження. Якість життя оцінювалась на основі опитувальника, використаного в проведеному багатоцентровому, рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні МК-4482 для профілактики COVID-19 (МК-4482-013) [27].

Дослідження було схвалено комісією з питань етики при ДУ НІФП імені Ф.Г. Яновського згідно з Гельсінською декларацією “Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження” та Всезагальною декларацією з біоетики та прав людини (ЮНЕСКО) (протокол № 1/2022 від 04.05.2022 р.).

Методологія моделювання була заснована на виявленні загальних закономірностей впли-

ву лікування на динаміку сукупності клінічних симптомів і якості життя пацієнта із застосуванням регресійного аналізу [28, 29].

Концепція моделювання передбачала, що результати вибору кожної технології лікування (АКК, нірматрелвір/ретиновір або симптоматична терапія) визначають швидкість нормалізації як окремих клінічних симптомів, так і якості життя в цілому (рис. 1).

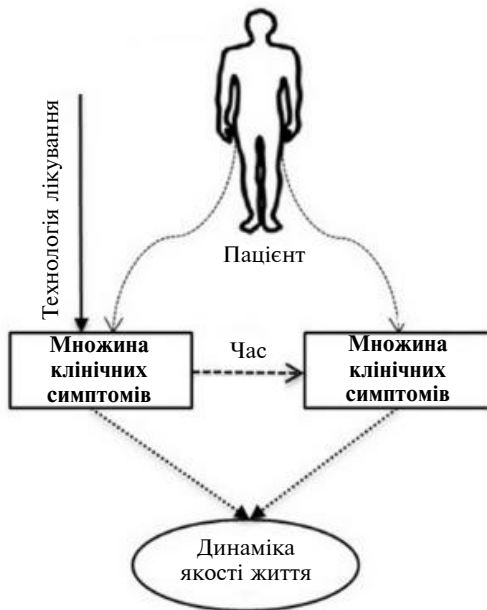


Рисунок 1: Концептуальне представлення динаміки одужання пацієнта з COVID-19

Динаміка одужання ілюструвалась зміною з часом частки пацієнтів із певним симптомом, а також множиною клінічних симптомів, $X = \{X_1, X_2, \dots, X_n\}$. Крім того, кожний клінічний симптом X_i у будь-який момент часу може набувати лише двох універсальних значень: наявність або відсутність.

Визначена на основі ретроспективних даних клінічного дослідження зміна частки пацієнтів за кожним клінічним симптомом давала змогу провести моделювання динаміки нормалізації як одного, так і сукупності клінічних симптомів на основі сигмоїдної функції загального вигляду [30, 31]:

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

де $f_n(t)$ – частка пацієнтів із n -м клінічним симптомом у часі; h_{n1}, h_{n2} – параметри моделі; t – час.

Взаємозв'язок між часткою пацієнтів із певним клінічним показником і якістю життя пацієнтів був описаний за допомогою лінійної функції загального вигляду

$$Q(f_n) = a \cdot f_n + b, \quad (2)$$

де Q – якість життя у %; a, b – параметри моделі; f_n – частка пацієнтів із n -м клінічним симптомом.

Невідомі параметри моделей (1) і (2) визначались методом мінімізації сумарної похибки при порівнянні реальних і модельних масивів із застосуванням вбудованого пакета пошуку рішень Microsoft Excel [32].

Багатовимірне моделювання одужання пацієнтів із легкою формою COVID-19 проводилось як середнє значення частки пацієнтів за усіма спостережними симптомами в кожен момент часу:

$$fav(t) = average(f_1(t), f_2(t), \dots, f_n(t)). \quad (3)$$

Додатково проводилися песимістичні й оптимістичні сценарні аналізи, за яких у кожен момент часу вибирались мінімальні та максимальні значення відповідно:

$$f_{\min}(t) = \min(f_1(t), f_2(t), \dots, f_n(t)), \quad (4)$$

$$f_{\max}(t) = \max(f_1(t), f_2(t), \dots, f_n(t)). \quad (5)$$

Багатовимірний аналіз ефективності лікування проводився за аналогічною методикою:

$$Q_{av}(t) = average(Q_1(t), Q_2(t), \dots, Q_n(t)),$$

$$Q_{\min}(t) = \min(Q_1(t), Q_2(t), \dots, Q_n(t)),$$

$$Q_{\max}(t) = \max(Q_1(t), Q_2(t), \dots, Q_n(t)).$$

Результати

Аналіз демографічних і клінічних характеристик пацієнтів

Згідно з критеріями включення в дослідження, усі пацієнти до початку лікування мали легкий перебіг COVID-19. Наявність супутніх захворювань, важливих з огляду на основне захворювання, а саме патології серцево-судинної системи, дихальної системи та інші системні захворювання (цукровий діабет, неврологічні захворювання тощо), спостерігались у 52–68 % пацієнтів незалежно від вибору лікування (табл. 1).

Таблиця 1: Демографічні та клінічні характеристики досліджуваних груп пацієнтів

Характеристика	Основна група, <i>n</i> = 23	Група нірматрелвіру/ритонавіру, <i>n</i> = 24	Група симптоматичного лікування, <i>n</i> = 23
Середній вік, роки	44,5 ± 16,2	39,6 ± 12,8	51 ± 17,0
Стать (чоловіки жінки), %	65,22 34,78	37,50 62,50	47,83 52,17
Кашель, %	86,96	58,33	47,83
Біль у горлі, %	82,61	62,50	69,57
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	91,67	86,96
Втома, %	86,96	100,00	91,30
Головний біль, %	47,83	54,17	30,43
Захворювання серцево-судинної системи, %	30,43	16,67	30,43
Захворювання дихальної системи, %	26,09	16,67	8,70
Інші захворювання, %	39,13	66,67	60,87

Таблиця 2: Кількість пацієнтів з відповідним симптомом на початку лікування

Характеристика	Група пацієнтів, які отримували амінокапронову кислоту	Група пацієнтів, які отримували нірматрелвір/ритонавір	Група пацієнтів, які отримували тільки симптоматичну терапію
Кашель	20	14	11
Біль у горлі	19	15	16
Закладеність носа	17	23	11
Нежить	18	21	3
Біль у м'язах	17	24	10
Втома	20	24	21
Жар, лихоманка	17	22	20
Озноб	14	19	9
Головний біль	11	13	7

Значною була варіація прояву кашлю (47,8–87,0 %), нежитю (13,0–87,5 %) та болю в м'язах (43,5–100,0 %). Зосередження уваги на відмінностях у прояві різних симптомів між групами лікування дало можливість зрозуміти особливості захворювання та запропонувати методологічний підхід до порівняння пацієнтів у кожній із трьох груп у межах одного наявного симптому до початку лікування. Для моде-

лювання динаміки кожного симптому в кожній групі спостереження були відібрані відповідні підвибірki пацієнтів, у яких були відповідні симптоми на перший день спостереження (табл. 2). У ході дослідження систематично відстежували, наскільки швидко та ефективно зникали клінічні симптоми, а також оцінювали якість життя у всіх трьох групах пацієнтів (табл. 3).

Таблиця 3: Спостережувана динаміка зникнення клінічних симптомів у досліджуваних групах пацієнтів

Клінічний симптом	День														
	Група пацієнтів, які отримували амінокапронову кислоту					Група пацієнтів, які отримували нірматрелвір/ритонавір					Група пацієнтів, які отримували тільки симптоматичну терапію				
	1	3	8	14	28	1	3	8	14	28	1	3	8	14	28
Кашель	0,00	0,00	0,65	0,85	1,00	0,00	0,07	1,00	0,79	1,00	0,00	–	0,27	0,55	–
Біль у горлі	0,00	0,32	0,95	1,00	1,00	0,00	0,07	0,34	0,94	1,00	0,00	–	0,34	0,79	–
Закладеність носа	0,00	0,12	0,65	1,00	1,00	0,00	0,00	0,17	0,87	1,00	0,00	–	0,77	1,00	–
Нежить	0,00	0,06	0,83	1,00	1,00	0,00	0,00	0,04	0,66	1,00	0,00	–	0,00	1,00	–
Біль у м'язах	0,00	0,18	1,00	1,00	1,0	0,00	0,08	0,29	0,83	1,00	0,00	–	0,85	0,90	–
Жар, лихоманка	0,00	0,41	0,88	0,88	1,00	0,00	0,27	0,63	1,00	1,00	0,00	–	0,95	0,95	–
Втома	0,00	0,15	0,75	0,90	1,00	0,00	0,00	0,20	0,50	1,00	0,00	–	0,35	0,85	–
Головний біль	0,00	0,55	1,00	1,00	1,00	0,00	0,15	0,76	0,76	1,0	0,00	–	0,35	0,85	–
Якість життя, %	55,65	–	72,17	77,60	90,65	43,54	–	63,12	77,50	93,33	59,56	–	77,82	91,30	–

Примітки. 0 – симптом проявляється в 100 % пацієнтів з групи, 1 – у жодного пацієнта нема проявів симптому; динаміка усіх клінічних симптомів вимірювалася в частках, а якість життя – у відсотках; “–” – спостереження не проводилося.

Моделювання динаміки клінічних симптомів

Із використанням ретроспективних даних (див. табл. 3) шляхом мінімізації сумарної абсолютної похибки між спостережними та модельними даними було визначено параметри математичних моделей динаміки клінічних симптомів на основі формули (1) у пацієнтів у всіх трьох групах спостереження (табл. 4).

Так, перші випадки повного позбавлення від кашлю спостерігались на 3-й день лікування нірматрелвіром/ритонавіром, при цьому група АКК і симптоматичного лікування позитивних результатів не показали. Проте, за результатами моделювання, позитивна динаміка почала спостерігатися в групі АКК уже на 8-й день, а станом на 14-й день спостереження всі 100 % пацієнтів із групи АКК позбулися такого симптому, як кашель. Динаміка зникнення кашлю в групі нірматрелвір/ритонавір була повільнішою, ніж у групі АКК, але кращою, ніж у групі симптоматичного лікування (рис. 2).

На фоні лікування інгаляційною формою АКК 31,57 % пацієнтів, у яких був біль у горлі, позбулися цього симптому вже на 3-й день після початку лікування. Водночас у групі нірматрелвір/ритонавір таких випадків було 6,53 %, а в групі симптоматичного лікування – 8,76 %,

що може бути пояснено місцевою дією інгаляційної терапії [33, 34]. Уцілому спостережувана динаміка зникнення болю в горлі була аналогічною до зникнення кашлю (рис. 3).

Нежить і закладеність носа є ще одними характерними симптомами, які спостерігаються у більшості пацієнтів із легким перебігом COVID-19 [35]. Результати моделювання показали, що в пацієнтів, які лікувалися інгаляційною формою АКК, спостерігалась більш виражена позитивна динаміка зникнення нежитю, ніж у пацієнтів в інших групах (рис. 4).

На фоні лікування інгаляційною формою АКК динаміка зникнення закладеності носа була схожою для пацієнтів, які були в групі симптоматичного лікування та в групі лікування АКК. Такі результати можна пояснити місцевою дією АКК на слизові оболонки носової порожнини та місцевим застосуванням симптоматичних лікарських засобів (рис. 5) [36–38].

Показовим стало моделювання динаміки прояву болю в м'язах і суглобах, яке ілюструє повне зникнення цих проявів на фоні лікування АКК до 10-го дня спостереження. В той же час група лікування нірматрелвіром/ритонавіром продемонструвала найгірші показники: на 8-й день лікування м'ялгії не спостерігались у 29,16 % пацієнтів, а на 14-й день – 83,33 % (рис. 6).

Таблиця 4: Параметри моделювання математичних моделей динаміки клінічних симптомів

Параметри	Група пацієнтів, які отримували амінокапронову кислоту	Група пацієнтів, які отримували німатрелвір/ритонавір	Група пацієнтів, які отримували тільки симптоматичну терапію	
Кашель	h1	17,00	3,62	2,36
	h2	2,20	0,35	0,17
	Похибка	0,15	0,039	0,11
Біль у горлі	h1	3,06	4,67	3,34
	h2	0,76	0,67	0,33
	Похибка	0,01	0,08	0,06
Закладеність носа	h1	3,59	6,17	8,56
	h2	0,52	0,58	1,22
	Похибка	0,07	0,02	0,00
Нежить	h1	6,96	7,91	31,77
	h2	1,07	0,61	2,92
	Похибка	0,03	0,00	0,00
Біль у м'язах	h1	14,32	4,22	22,23
	h2	4,26	0,42	2,30
	Похибка	4,31E-05	0,06	0,10
Втома	h1	14,43	4,87	23,31
	h2	4,23	0,35	2,84
	Похибка	0,35	0,14	0,15
Жар, лихоманка	h1	13,66	3,09	21,50
	h2	4,44	0,46	3,06
	Похибка	0,24	0,22	0,05
Головний біль	h1	13,51	18,61	23,09
	h2	4,56	5,64	2,81
	Похибка	0,00	0,46	0,14

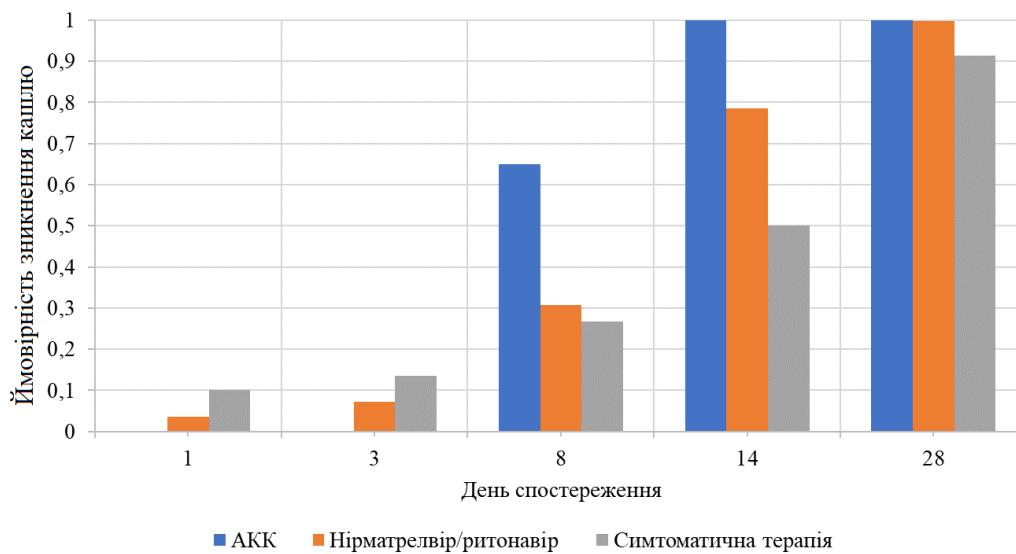


Рисунок 2: Результати моделювання динаміки зникнення кашлю (АКК – амінокапронова кислота)

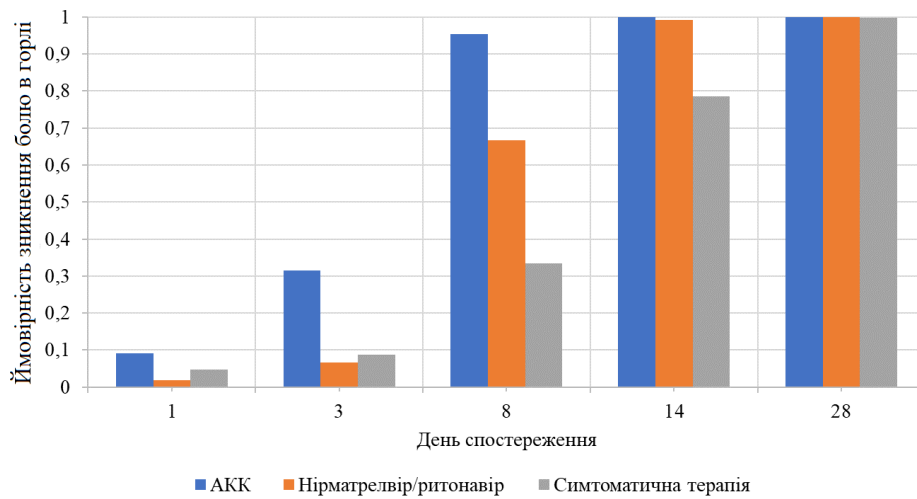


Рисунок 3: Результати моделювання динаміки зникнення болю в горлі (АКК – амінокапронова кислота)

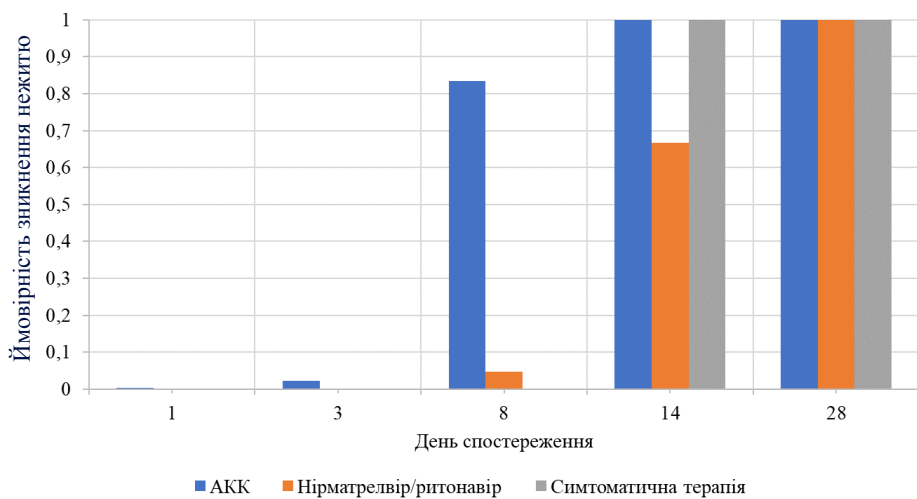


Рисунок 4: Результати моделювання динаміки зникнення нежитю (АКК – амінокапронова кислота)

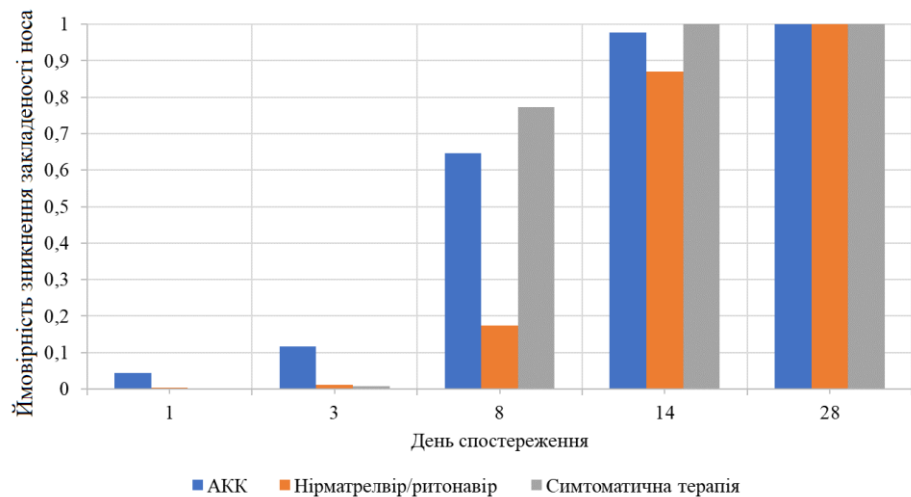


Рисунок 5: Результати моделювання динаміки зникнення проявів закладеності носа (АКК – амінокапронова кислота)

Такі результати можуть пояснюватись тим, що нірматрелвір/ритонавір істотно інгібує секрецію протеїну позаклітинного матриксу хондроцитів. Крім того, нірматрелвір/ритонавір істотно індукує стрес ендоплазматичного ретикулуму, окисний стрес і подальший фероптоз, таким чином прискорюючи старіння та дегенерацію хондроцитів [39, 49]. Ці факти підтверджуються тим, що відомим побічним ефектом нірматрелвіру/ритонавіру є можливий м'язовий біль [41].

Коронавірусна інфекція в цілому впливає на різні системи органів, тому викликає значний стрес для організму, а боротьба з вірусом виснажує імунну систему та енергетичні резер-

ви організму [42–44]. У зв'язку з цим важливим показником стану пацієнта та якості його життя є зникнення такого симптому, як втома. Результати дослідження показали, що на фоні застосування інгаляційної форми АКК втома повністю зникає вже на 8-й день терапії практично у всіх пацієнтів. При застосуванні симптоматичного лікування або нірматрелвіру/ритонавіру цей відсоток є значно меншим: на 8-й день не відчували втоми 35,71 % осіб із групи симптоматичного лікування і 11,01 % пацієнтів із групи лікування нірматрелвіром/ритонавіром. Повне зникнення втоми в усіх групах пацієнтів спостерігалось на 28-й день (рис. 7).

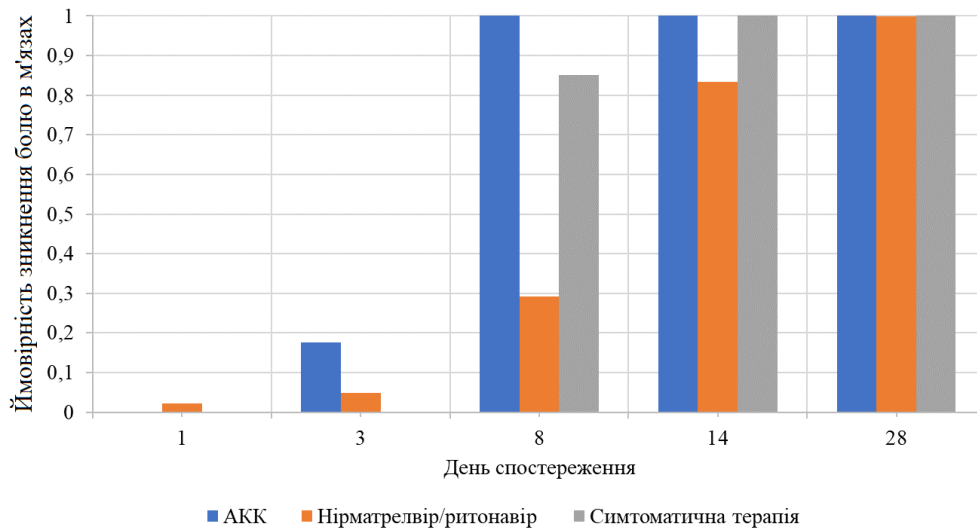


Рисунок 6: Результати моделювання динаміки зникнення болю в м'язах (АКК – амінокапронова кислота)

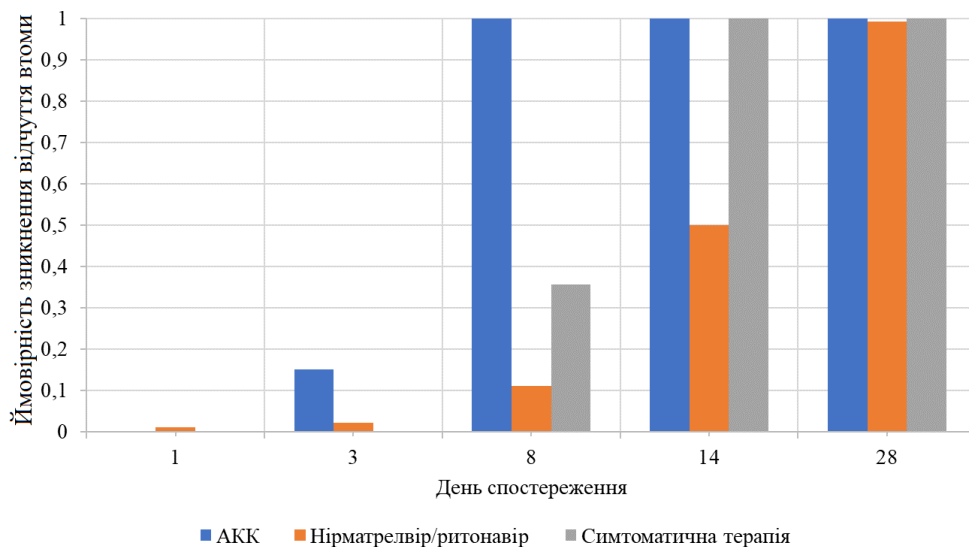


Рисунок 7: Результати моделювання динаміки зникнення відчуття втоми (АКК – амінокапронова кислота)

Жар і лихоманка є типовими симптомами, які спостерігаються у більшості пацієнтів із COVID-19 [45]. Відомо що, висока температура тіла та лихоманка викликають дегідратацію організму, що в цілому може мати системний характер. Більше того, ці симптоми негативно впливають на якість життя пацієнта під час перебігу захворювання. Беззаперечно, вони є корисними захисними механізмами організму людини, але вимагають постійного контролю, щоб забезпечити безпеку пацієнта і знизити ризик ускладнень [46].

За результатами дослідження в пацієнтів, які за основну терапію використовували АКК, динаміка зникнення проявів лихоманки та жару була більш стрімкою порівняно з двома ін-

шими групами порівняння – 100 % на 8-й день застосування (рис. 8).

Головний біль є одним із найбільш поширених і 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. З результатів моделювання помітно, що на фоні лікування АКК і нірматрелвіром/ритонавіром прояви головного болю повністю зникають до 8-го дня спостереження. В той же час випадки головного болю в групі симптоматичного лікування реєструвалися до 14-го дня перебігу захворювання (рис. 9).

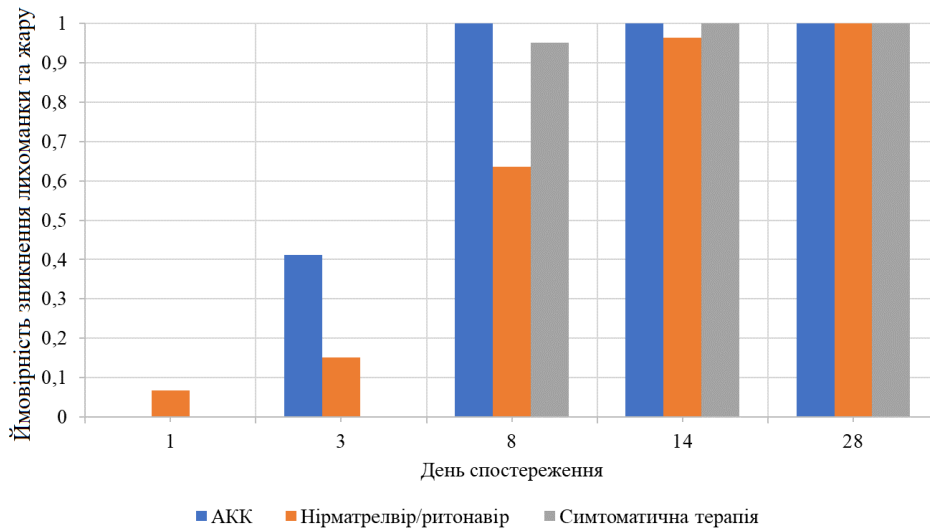


Рисунок 8: Результати моделювання динаміки зникнення проявів лихоманки та жару (АКК – амінокапронова кислота)

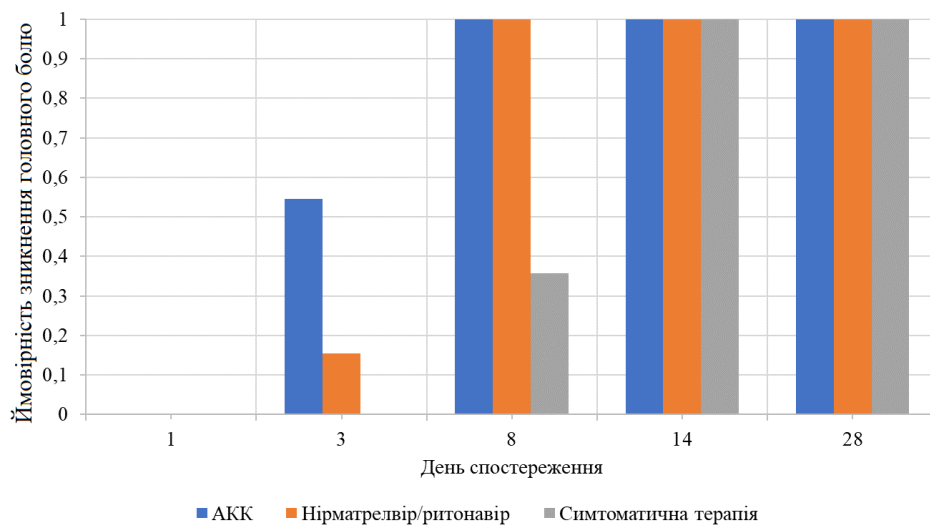


Рисунок 9: Результати моделювання динаміки зникнення головного болю (АКК – амінокапронова кислота)

Базова багатовимірна модель одужання пацієнтів із COVID-19

Моделювання динаміки окремих клінічних симптомів дало можливість дослідити тенденції одужання пацієнтів із легким перебігом COVID-19 при застосуванні різних лікарських засобів, використовуючи формули (3)–(5). Результати показали, що за усередненими значеннями застосування АКК сприяє зникненню основних симптомів значно швидше, ніж альтернативні засоби. Окремо слід зазначити, що динаміка зникнення симптомів при застосуванні нірматрелвіру/ритонавіру була кращою за симп-

томатичну терапію в перші 8 днів захворювання. Це узгоджується з тим, що нірматрелвір/ритонавір є противірусним лікарським засобом і впливає на ранні стадії захворювання (рис. 10).

Проведення сценарних аналізів показало, що при песимістичному сценарії, коли пацієнт вважається хворим навіть за наявності одного клінічного симптому, переважатиме лікування АКК (рис. 11). Якщо ж брати до уваги оптимістичний сценарій, коли пацієнт практично одужав при зникненні більшості симптомів, то результат лікування АКК та і нірматрелвіром/ритонавіром є однаковим (рис. 12).

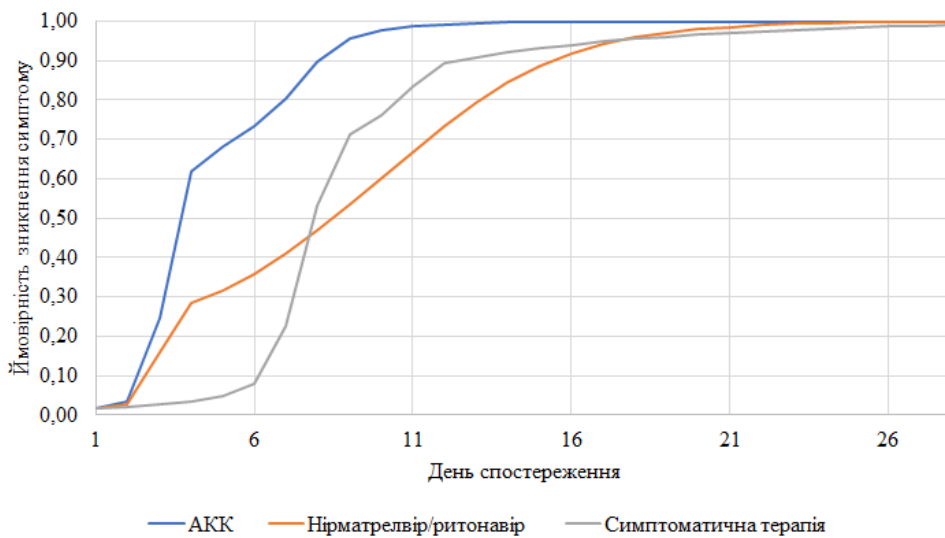


Рисунок 10: Результати багатовимірного моделювання динаміки одужання за усередненими показниками (АКК – амінокапронова кислота)

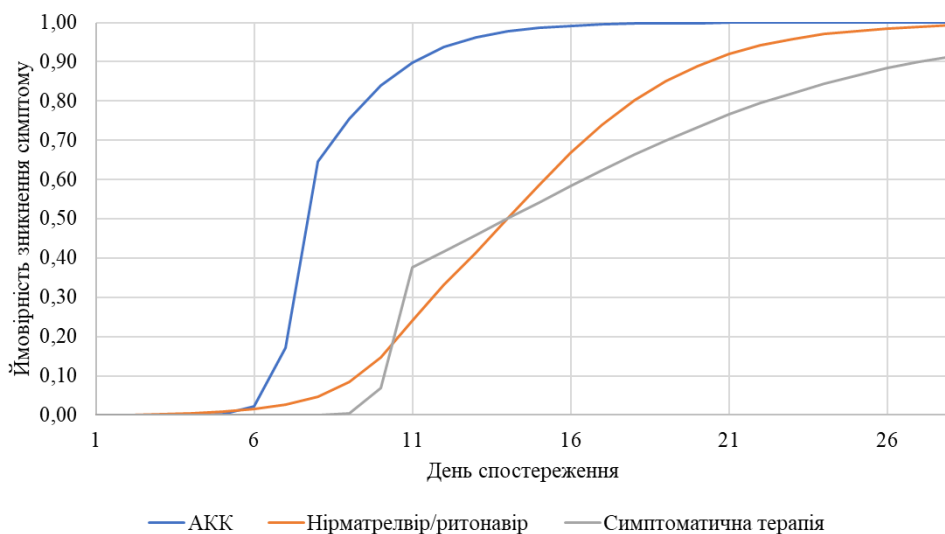


Рисунок 11: Результати багатовимірного моделювання динаміки одужання за мінімальними показниками (АКК – амінокапронова кислота)

Багатовимірна модель ефективності лікування пацієнтів із COVID-19 з урахуванням показника якості життя

У ході лікування пацієнти усіх груп спостереження щоденно реєстрували свої симптоми та оцінювали якість життя. Такий підхід не тільки дав можливість систематично збирати дані про характеристики та інтенсивність симптомів, але й забезпечив об'єктивний зворотний зв'язок від пацієнтів щодо їх загального стану. На основі цього було побудовано регресійні моделі для оцінки взаємозв'язку між наявністю або відсутністю кожного клінічного симптому та якістю життя у пацієнтів із легким перебігом

COVID-19. Результати підтвердили, що наявність симптомів має значний вплив на загальну якість життя пацієнта, включаючи погіршення фізичного функціонування, підвищення дискомфорту, а також обмеження соціальної активності.

Проведений регресійний аналіз проілюстрував, що, за кутом нахилу побудованих регресійних прямих, кашель, біль у горлі та загальна втома мають найбільший негативний вплив на якість життя пацієнтів. Ці симптоми виявилися важливими факторами, які спричиняють погіршення фізичного та психологічного здоров'я й обмежують активність пацієнтів під час перебігу захворювання (рис. 13) [47].

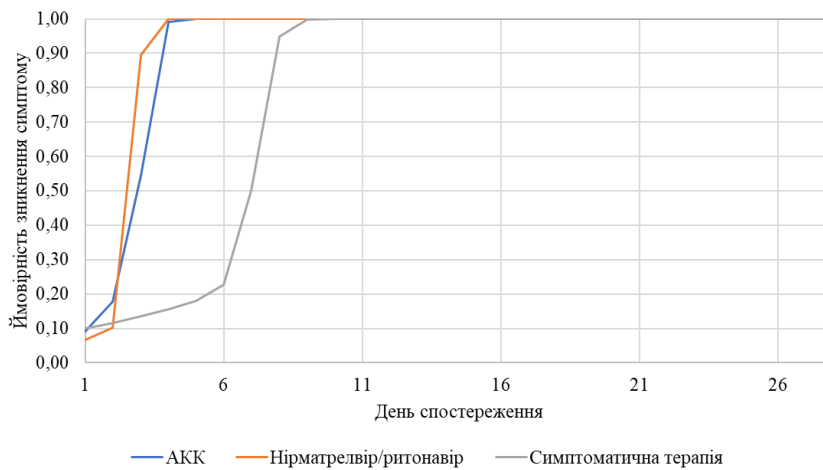


Рисунок 12: Результати багатовимірного моделювання динаміки одужання за максимальними показниками (АКК – амінокапронова кислота)

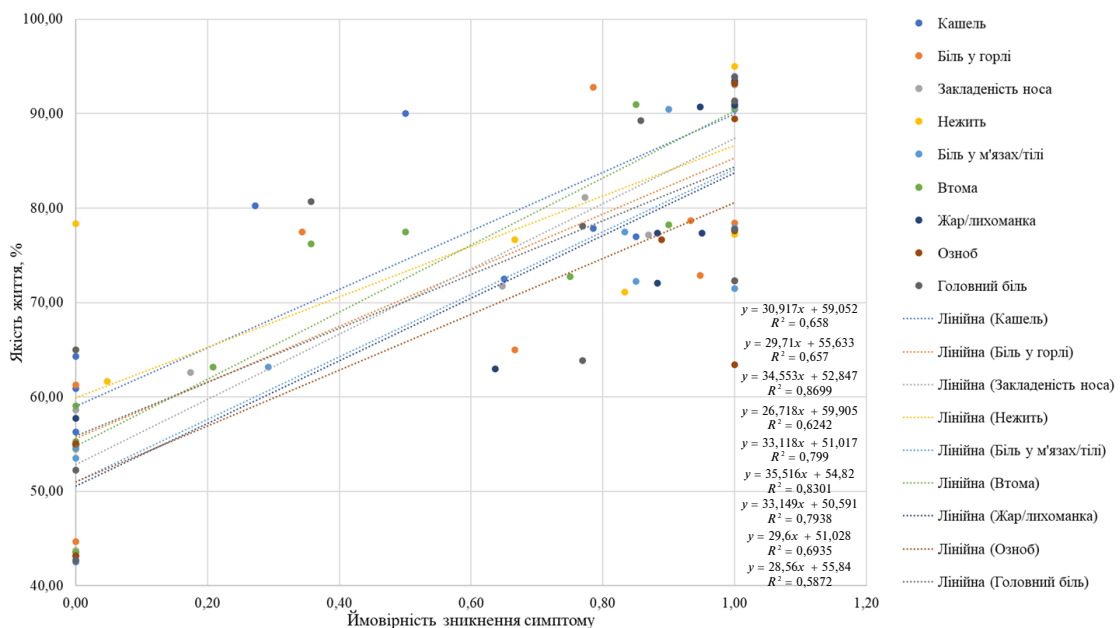


Рисунок 13: Взаємозв'язок між імовірністю зникнення клінічних симптомів і якістю життя

Проведення моделювання з урахуванням якості життя дало системне розуміння взаємозв'язку між сукупністю клінічних симптомів і загальним станом пацієнта, сприяючи раціональному підходу до лікування та догляду.

Аналіз продемонстрував (рис. 14–16), що незалежно від обраного сценарію застосування АКК у лікуванні пацієнтів із легким перебігом COVID-19 залишатиметься практично домінуючим.

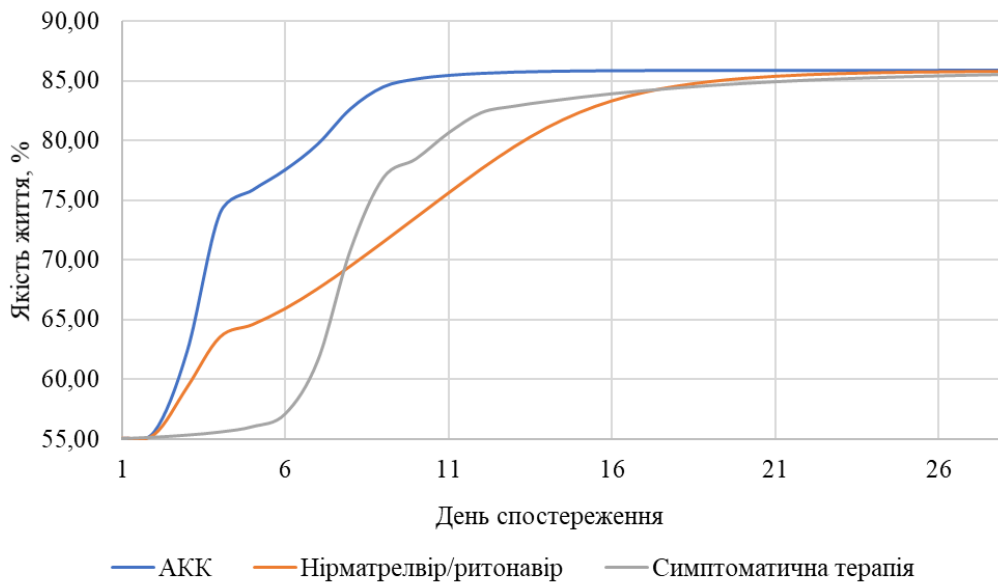


Рисунок 14: Результати багатовимірного моделювання взаємозв'язку між імовірністю зникнення клінічних симптомів і якістю життя за усередненим показником (АКК – амінокапронова кислота)

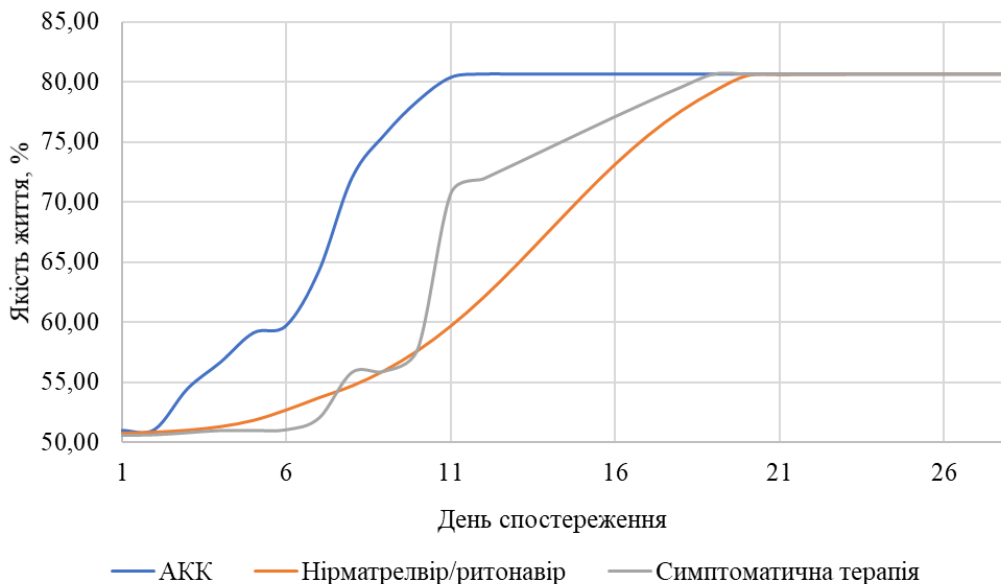


Рисунок 15: Результати багатовимірного моделювання взаємозв'язку між імовірністю зникнення клінічних симптомів і якістю життя за мінімальними показниками (АКК – амінокапронова кислота)

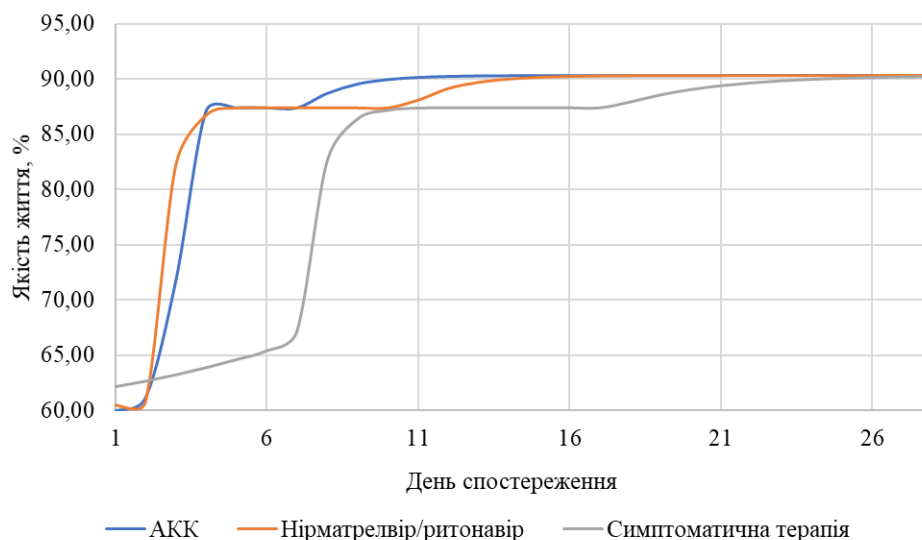


Рисунок 16: Результати багатовимірного моделювання взаємозв'язку між імовірністю зникнення клінічних симптомів і якістю життя за максимальними показниками (АКК – амінокапронова кислота)

Обговорення

Математичне моделювання якості життя є сучасним інструментом, який передбачає використання різноманітних математичних і статистичних методів для кількісного оцінювання й аналізу різних факторів, що впливають на сприйняття та якість життя особи в контексті її стану здоров'я. Ключовим компонентом є вимірювання результатів за допомогою стандартизованих підходів, таких як опитувальники. Поширені приклади являють собою стандартизовані опитувальники SF-36, EuroQol-5D (EQ-5D), які використовуються при моделюванні для визначення очікуваної тривалості життя з поправкою на якість життя та індекс корисності для здоров'я (HUI), а результати анкетування пацієнтів за ними можуть використовуватися в статистичному моделюванні [48]. Оскільки показник HRQoL може змінюватися з часом, лонгітюдні методи моделювання, такі як моделі змішаних ефектів, можуть використовуватися для аналізу траєкторії оцінок HRQoL відповідно до медичних втручань чи наслідків перебігу захворювання [49]. Байєсівські методи також можуть використовуватися для моделювання невизначеності та включення попередньої інформації в математичне моделювання HRQoL, особливо в тих випадках, коли дані є обмеженими [50]. Підходи машинного навчання, такі як випадкові ліси, методи опорних векторів і глибоке навчання, можуть також бути використані для обробки результатів дослідження HRQoL для завдань передба-

чення та класифікації [51]. Треба зазначити, що представлені підходи визначення якості життя потребують ґрунтовної підготовки в галузі прикладної математики та інформаційних технологій і часто є недосяжними для клінічного лікаря.

Більш зрозумілими для клініцистів залишаються методи регресійного аналізу для виявлення зв'язків між оцінками HRQoL і факторами-предикторами. Множинний регресійний аналіз дає змогу наочно визначити, які фактори найбільше впливають на оцінки HRQoL, тому саме на такому підході було сфокусовано увагу при проведенні нашого дослідження [52, 53].

Нами було запропоновано комплексну багатовимірну модель, яка бере до уваги як динаміку окремих клінічних симптомів, так і якість життя пацієнта. Моделювання дало змогу системно проаналізувати ефективність застосування різних підходів до лікування пацієнтів із COVID-19. Крім того така методологія може бути легко екстрапольована на інші захворювання вірусної та бактеріальної етіології. Проведене дослідження підтвердило гіпотезу про гетерогенність COVID-19 за проявом клінічних симптомів до початку лікування в кожній зі спостережуваних груп, що корелює з результатами інших досліджень [54, 55]. Регресійний аналіз проілюстрував, що загальна втома, закладеність носа та біль у м'язах мають найбільший негативний вплив на якість життя пацієнтів з легким перебігом COVID-19, що дає змогу звернути увагу практикуючого лікаря насамперед саме на ці симптоми. У фокусі на-

шого дослідження було застосування протівірусних препаратів, таких як АКК і німатрелвір/ритонавір, які потенційно інгібують репродукцію вірусу та запобігають стрімкому розвитку інфекційного захворювання в організмі. Еталонним для порівняння було симптоматичне лікування, спрямоване на зменшення вираженості симптомів і полегшення стану пацієнта. В цілому результати моделювання за динамікою сукупності клінічних симптомів та урахуванням їхнього зв'язку з якістю життя пацієнта продемонстрували клінічну ефективність і доцільність застосування АКК як додаткового лікарського засобу в пацієнтів із легким перебігом COVID-19.

Слід зауважити, що проведене дослідження мало і певні обмеження. Так, гетерогенність пацієнтів значно впливала на точність параметризації при побудові регресійних кривих, що вимагає в майбутньому проведення додаткового аналізу чутливості результатів моделювання в межах довірчого інтервалу. Крім того, дослідження проводилося із залученням думки пацієнта, тому існує певна можливість суб'єктивного сприйняття та потенційного спотворення вхідних даних для моделювання. Незважаючи на певні обмеження, результати проведеного дослідження є базовим джерелом як клінічної, так і методологічної інформації, яка є можливим доповненням до існуючої клінічної практики, і створюють основу для розробки більш ефективних стратегій лікування та догляду за пацієнтами з COVID-19, у т.ч. у контексті майбутніх фармакоекономічних досліджень.

Висновки

Уперше було запропоновано комплексну багатовимірну модель, яка бере до уваги як динаміку окремих клінічних симптомів, так і якість життя пацієнта. Розроблену модель було

апробовано із застосуванням даних, отриманих у ході клінічного дослідження пацієнтів із клінічними проявами легкого COVID-19 і наявністю хронічних захворювань у період пандемії з вересня 2022 р. по травень 2023 р. Проведене багатовимірне моделювання клінічної ефективності застосування АКК, німатрелвіру/ритонавіру чи тільки симптоматичного лікування показало, що за медіанними значеннями застосування АКК у пацієнтів із легким перебігом COVID-19 із супутніми захворюваннями сприяє зникненню основних респіраторних симптомів уже на 3-й день спостереження. Динаміка зникнення симптомів при застосуванні німатрелвіру/ритонавіру в пацієнтів із легким перебігом COVID-19 із супутніми захворюваннями була кращою за симптоматичну терапію в перші 8 днів захворювання. Це узгоджується з тим, що німатрелвір/ритонавір є протівірусним лікарським засобом та впливає на ранні стадії захворювання. Проведення моделювання з урахуванням якості життя дало системне розуміння взаємозв'язку між сукупністю клінічних симптомів і загальним станом пацієнта, сприяючи раціональному підходу до лікування та догляду. Показано, що незалежно від обраного сценарію застосування інгаляційної форми АКК у лікуванні пацієнтів із легким перебігом COVID-19 залишатиметься практично домінуючим.

Фінансування

Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Розкриття інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References

- [1] Hariri LP, North CM, Shih AR, Israel RA, Maley JH, Villalba JA, Vinarsky V, et al. Lung histopathology in coronavirus disease 2019 as compared with severe acute respiratory syndrome and H1N1 influenza. *Chest*. 2021;159(1):73-84. DOI: 10.1016/j.chest.2020.09.259
- [2] Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1099-102. DOI: 10.1007/s00134-020-06033-2
- [3] Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev*; 2021; 65:101205. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101205
- [4] Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The Natural history, pathobiology, and clinical manifestations of SARS-CoV-2 infections. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020;15(3):359-86. DOI: 10.1007/s11481-020-09944-5

- [5] Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
- [6] Lau HM, Lee EW, Wong CN, Ng GY, Jones AY, Hui DS. The impact of severe acute respiratory syndrome on the physical profile and quality of life. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86(6):1134-40. DOI: 10.1016/j.apmr.2004.09.025
- [7] Lee AM, Wong JG, McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, Sham PC, et al. Stress and psychological distress among SARS survivors 1 year after the outbreak. *Can J Psychiatry*. 2007;52(4):233-40. DOI: 10.1177/070674370705200405
- [8] Lam MH. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors. *Arch Intern Med*. 2009;169(22):2142. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.384
- [9] Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*. 2021;113:45-57. DOI: 10.1007/s12185-020-03029-y
- [10] Serkedjieva J, Nikolova E, Kirilov N. Synergistic inhibition of Influenza A virus replication by a plant polyphenol-rich extract and ϵ -aminocaproic acid in vitro and in vivo. *Acta Virol*. 2010;54(2):137-45. DOI: 10.4149/av_2010_02_137
- [11] Sidorenko M, Dziublyk I, Soloviov S, Trokhimenko O, Dziublyk O, Smetiukh M, et al. In vitro study of the spectrum antiviral activity of aliphatic acid toward the prototype coronavirus strain. *Biomed Biotechnol Res J*. 2023;7(2):218. DOI: 10.4103/bbrj.bbrj_36_23
- [12] Zhang L, Lin D, Sun X, Curth U, Drosten C, Sauerhering L, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science*. 2020;368(6489):409-12. DOI: 10.1126/science.abb3405
- [13] Ahmad B, Batool M, Ain QU, Kim MS, Choi S. Exploring the binding mechanism of PF-07321332 SARS-CoV-2 protease inhibitor through molecular dynamics and binding free energy simulations. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9124. DOI: 10.3390/ijms22179124
- [14] Saravolatz LD, Depcinski S, Sharma M. Molnupiravir and nirmatrelvir-ritonavir: oral COVID antiviral drugs. *Clin Infect Dis*. 2023. DOI: 10.1093/cid/ciac180
- [15] Hart P. Relationship between muscular fitness, health behaviors, and health-related quality of life in U.S. women. *Am J Sports Sci Med*. 2019;8(1):1-7. DOI: 10.12691/ajssm-8-1-1
- [16] Farag YM, Keithi-Reddy SR, Mittal BV, Surana SP, Addabbo F, Goligorsky MS, et al. Anemia, inflammation and health-related quality of life in chronic kidney disease patients. *Clin Nephrol*. 2011;75(06):524-33. DOI: 10.5414/cnp75524
- [17] Arab-Zozani M, Hashemi F, Safari H, Yousefi M, Ameri H. Health-related quality of life and its associated factors in COVID-19 patients. *Osong public health and research perspectives*. 2020;11(5):296. DOI: 10.24171/j.phrp.2020.11.5.05
- [18] Vallerand AH, Payne JK. Theories and conceptual models to guide quality of life related research. In: *Quality of life: from nursing and patient perspectives*. Jones & Bartlett Learning; 2003. p. 45-54.
- [19] Haas BK. A multidisciplinary concept analysis of quality of life. *West J Nurs Res*. 1999;21(6):728-42. DOI: 10.1177/01939459922044153
- [20] Mandzuk L, McMillan D. A concept analysis of quality of life. *J Orthop Nurs*. 2005;9(1):12-8. DOI: 10.1016/j.joon.2004.11.001
- [21] Taylor RM, Gibson F, Franck LS. A concept analysis of health-related quality of life in young people with chronic illness. *J Clin Nurs*. 2008;17(14):1823-33. DOI: 10.1111/j.1365-2702.2008.02379.x
- [22] Bakas T, McLennon SM, Carpenter JS, Buelow JM, Otte JL, Hanna KM, et al. Systematic review of health-related quality of life models. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:134. DOI: 10.1186/1477-7525-10-134.
- [23] Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmissions potential of COVID-19 infection in 9 pregnant women: a retrospective review of medical records. *Obstet Anesthesia Dig*. 2021;41(1):51. DOI: 10.1097/01.aoa.0000732568.92567.6e
- [24] 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. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
- [25] Hui DS, Azhar EI, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020;91:264-6. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.009
- [26] Marshall JC, Murthy S, Diaz J, Adhikari NK, Angus DC, Arabi YM, et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(8):e192-7. DOI: 10.1016/s1473-3099(20)30483-7
- [27] Study of MK-4482 for prevention of coronavirus disease 2019 (covid-19) in adults (Mk-4482-013) (move-ahead) [Internet]. 2024 [cited 2023 Jul 12]. Available from: <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT04939428>
- [28] Nirwati H, Donato CM, Ikram A, Aman AT, Wibawa T, Kirkwood CD, et al. Phylogenetic and immunoinformatic analysis of VP4, VP7, and NSP4 genes of rotavirus strains circulating in children with acute gastroenteritis in Indonesia. *J Med Virol*. 2019;91(10):1776-87. DOI: 10.1002/jmv.25527

- [29] Soloviov SO, Hakim MS, Nirwati H, Aman AT, Soenarto Y, Pan Q, et al. Quality of symptom-based diagnosis of rotavirus infection based on mathematical modeling. In: International Conference on Computer Science, Engineering and Education Applications; 2018. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 555-66. DOI: 10.1007/978-3-319-91008-6_56
- [30] Ang Q, Liu Z, Wang W, Li K. Explored research on data preprocessing and mining technology for clinical data applications. In: 2010 2nd IEEE International Conference on Information Management and Engineering. 2010. IEEE: 2010. p. 327-30. DOI: 10.1109/ICIME.2010.5477660
- [31] Huang Y, Li W, Macheret F, Gabriel RA, Ohno-Machado L. A tutorial on calibration measurements and calibration models for clinical prediction models. *J Am Med Inform Assoc.* 2020;27(4):621-33. DOI: 10.1093/jamia/ocz228
- [32] Perzina R, Ramnık J. Microsoft Excel as a tool for solving multicriteria decision problems. *Procedia Comput Sci.* 2014;35:1455-63. DOI: 10.1016/j.procs.2014.08.206
- [33] Sorino C, Negri S, Spanevello A, Visca D, Scichilone N. Inhalation therapy devices for the treatment of obstructive lung diseases: the history of inhalers towards the ideal inhaler. *Eur J Intern Med.* 2020;75:15-8. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.02.023
- [34] Alipour S, Mahmoudi L, Ahmadi F. Pulmonary drug delivery: an effective and convenient delivery route to combat COVID-19. *Drug Deliv Transl Res.* 2023;13(3):705-15. DOI: 10.1007/s13346-022-01251-1
- [35] 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):1313-24. DOI: 10.1111/cea.13746
- [36] Liu N, Yang D, Zhang T, Sun J, Fu J, Li H. Systematic review and meta-analysis of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2022;117:155-61. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.02.004
- [37] 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;2. DOI: 10.3389/fddev.2022.995489
- [38] George CE, Scheuch G, Seifart U, Inbaraj LR, Chandrasingh S, Nair IK, et al. COVID-19 symptoms are reduced by targeted hydration of the nose, larynx and trachea. *Sci Rep.* 2022;12(1). DOI: 10.1038/s41598-022-08609-y
- [39] Kong K, Chang Y, Qiao H, Zhao C, Chen X, Rong K, et al. Paxlovid accelerates cartilage degeneration and senescence through activating endoplasmic reticulum stress and interfering redox homeostasis. *J Transl Med.* 2022;20(1). DOI: 10.1186/s12967-022-03770-4
- [40] Clauw DJ, Häuser W, Cohen SP, Fitzcharles MA. Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain.* 2020;161(8):1694-7. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001950
- [41] Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes additional oral antiviral for treatment of COVID-19 in certain adults [Internet]. FDA; 2021 [cited 2023 Jul 12]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-oral-antiviral-treatment-covid-19-certain>
- [42] Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020;26. DOI: 10.12659/msm.928996
- [43] Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1). DOI: 10.1038/s41598-021-95565-8
- [44] Weldon IV EJ, Hong B, Hayashi J, Goo C, Carrazana E, Viereck J, et al. Mechanisms and severity of exercise intolerance following COVID-19 and similar viral infections: a comparative review. *Cureus.* 2023;15(5). DOI: 10.7759/cureus.39722
- [45] Al Maqbali M, Al Badi K, Al Sinani M, Madkhali N, Dickens GL. Clinical features of COVID-19 patients in the first year of pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Biol Res Nurs.* 2022;24(2):172-85. DOI: 10.1177/10998004211055866
- [46] 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;99:157-65. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.10.001
- [47] Rongfeng Q, Wei C, Saiduo L, Thompson PM, Long JZ, Fei X, et al. Psychological morbidities and fatigue in patients with confirmed COVID-19 during disease outbreak: prevalence and associated biopsychosocial risk factors. *medRxiv [Preprint].* 2020 May 11:2020.05.08.20031666. DOI: 10.1101/2020.05.08.20031666
- [48] Vaidya A, Kleinegris MC, Severens JL, Ramaekers BL, Cate-Hoek AJ, Ten Cate H, et al. Comparison of EQ-5D and SF-36 in untreated patients with symptoms of intermittent claudication. *J Comp Eff Res.* 2018;7(6):535-48. DOI: 10.2217/cer-2017-0029
- [49] Hanmer J. Cross-sectional validation of the PROMIS-preference scoring system by its association with social determinants of health. *Qual Life Res.* 2021;30(3):881-9. DOI: 10.1007/s11136-020-02691-3
- [50] Mason AJ, Gomes M, Carpenter J, Grieve R. Flexible Bayesian longitudinal models for cost-effectiveness analyses with informative missing data. *Health Econ.* 2021;30(12):3138-3158. DOI: 10.1002/hec.4408
- [51] Pinto M, Marotta N, Caracò C, Simeone E, Ammendolia A, de Sire A. Quality of life predictors in patients with melanoma: a machine learning approach. *Front Oncol.* 2022;12:843611. DOI: 10.3389/fonc.2022.843611
- [52] Norris CM, Ghali, WA, Saunders LD, Brant R, Galbraith D, Faris P. Ordinal regression model and the linear regression model were superior to the logistic regression models. *J Clin Epidemiol.* 2006;59(5):448-56. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2005.09.007

- [53] Rudakova LO, Mikhalechuk VM. Characteristics of illness among healthcare employees. *Clin Prevent Med.* 2023;8:108-17. DOI: 10.31612/2616-4868.8.2023.13
- [54] Larsen JR, Martin MR, Martin JD, Kuhn P, Hicks JB. Modeling the onset of symptoms of COVID-19. *Front Public Health.* 2020;8:473. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00473
- [55] Sribna OV, Kvasha OO. Risk reduction assessment: epidemiology and novel approaches. *Clin Prevent Med.* 2023;7:113-22. DOI: 10.31612/2616-4868.7.2023.15

O. Yakovenko^{1,2}, S. Soloviov^{3,4}, M. Smetiukh³, O. Khanin², E. Khodosh⁵, Y. Dziublyk⁶, N. Surtaieva⁴

¹Volyn Regional Clinical Hospital, Lutsk, Ukraine

²Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, Ukraine

³Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute, Kyiv, Ukraine

⁴Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁵Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

⁶National Institute of Phthiology and Pulmonology Named After F.G. Yanovsky, NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

DEVELOPMENT AND APPROVAL OF A MULTIDIMENSIONAL MODEL OF THE CLINICAL EFFECTIVENESS OF TREATMENT TECHNOLOGIES FOR PATIENTS WITH A MILD COVID-19 ASSOCIATED WITH COMORBIDITIES

Background. Today's latest infection, COVID-19, remains an urgent problem of the Ukrainian healthcare system, which requires further efforts to develop effective treatment strategies, especially considering the potential exacerbation of comorbidities.

Objective. Develop and approve a multivariate model of the effectiveness of the treating mild COVID-19 in patients with comorbidities, using Aminocaproic acid in comparison to nirmatrelvir/ritonavir and symptomatic therapy as examples.

Methods. The modeling was based on the results of a clinical study involving three groups of patients with mild COVID-19. Clinical symptoms and quality of life were dynamically evaluated through standardized questionnaires. Regression analysis was used to analyze the dynamics of clinical symptoms and identify general patterns and their correlation with quality of life.

Results. Modeling the dynamics of individual clinical symptoms allowed for the examination of recovery trends in mild COVID-19 patients under different drug treatments. Aminocaproic acid demonstrated a faster alleviation of primary respiratory symptoms compared to alternative treatments. Regression analysis highlighted that cough, sore throat, and general fatigue exert the most significant negative impact on the quality of life. These symptoms contribute to the decline in both physical and psychological health and limit activity throughout the disease course.

Conclusions. This study presents a novel, multidimensional model considering both the dynamics of individual clinical symptoms and patients' quality of life. The developed model was validated with retrospective data from mild COVID-19 patients with comorbidities. A multidimensional simulation of the clinical effectiveness of the use of aminocaproic acid, nirmatrelvir/ritonavir, or symptomatic treatment supports the preferential use of aminocaproic acid over other treatment methods. The quality-of-life modeling has enhanced our systematic understanding of the interplay between a set of clinical symptoms and overall patient condition, providing a rational foundation for treatment and care decisions.

Keywords: coronavirus infection; mild COVID-19; aminocaproic acid; comorbidities; clinical effectiveness; multidimensional modeling.