

*Рибаков А.Р.¹, Жебеленко Я.Г.¹, Дубров С.О.¹¹, Кавардакова Н.В.¹,
Мацібох С.В.¹, Балакай М.О.¹, Вдовенко Д.В.¹, Дейнека А.М.²,
Мазур Р.В.², Мазур О.М.², Мазуркевич І.П.², Алексанян Т.І.³,
Берник І.П.³, Іванченко Н.О.³, Токареєв В.П.³, Бошкова Л.К.⁴,
Заноздра С.Л.⁴, Лаврюкова С.Я.⁴, Проніна О.В.⁴, Лукіяничук В.А.⁵,
Солярик С.О.⁵, Вжецон Т.В.⁶, Гурківська М.В.⁶, Мороз Л.В.⁶,
Паращук О.І.⁶, Романчук К.Ю.⁶, Жеворонко Н.Б.⁷, Кадубець О.Я.⁷,
Копча В.С.⁷, Куриляк Л.Б.⁷, Кобринська О.Я.⁸, Кузюк М.Г.⁸,
Левандовська Х.В.⁸, Фіщук Р.М.⁸, Кобилян І.В.⁹, Гащишин П.А.⁹,
Романів Л.Я.⁹, Яковенко О.К.⁹, Гутор Т.Г.¹⁰, Ліщук-Якимович Х.О.¹⁰,
Чоп'як В.В.¹⁰, Гавриленко О.О.¹¹, Гея К.М.¹¹, Дуброва К.А.¹¹,
Славуца Г.Б.¹¹*

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ «ВІДКРИТЕ БАГАТОЦЕНТРОВЕ РАНДОМІЗОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ З ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТУ БІОВЕН, ВИРОБНИЦТВА ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА», В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З ПНЕВМОНІЄЮ, ЩО ВИКЛИКАНА КОРОНАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ COVID-19 / SARS-COV-2»

¹ТОВ «Біофарма Плазма»,

²Білоцерківська міська лікарня №3, м. Біла-Церква, Україна;

³Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня, м. Львів, Україна;

⁴Міська клінічна інфекційна лікарня, м. Одеса, Україна;

⁵Київська міська клінічна лікарня №4, м. Київ, Україна;

⁶Вінницька міська клінічна лікарня №1, ВНМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна;

⁷Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги, м. Тернопіль, Україна;

⁸Центральна міська клінічна лікарня Івано-Франківської міської ради,
м. Івано-Франківськ, Україна;

⁹Волинська обласна клінічна лікарня, м. Луцьк, Україна;

¹⁰Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького;

¹¹Київська міська клінічна лікарня №17, м. Київ, Україна.

У статті представлені результати відкритого багатоцентрового рандомізованого клінічного дослідження з оцінки ефективності препарату Біовен, виробництва ТОВ «Біофарма Плазма». Дане дослідження було проведено в Україні у 9 клініках. Внутрішньовенний імуноглобулін, Біовен, застосовувався в комплексній терапії пацієнтів з пневмонією, що викликана коронавірусною інфекцією COVID-19 / SARS-CoV-2, у дозі 0,8-1,0 г/кг протягом 2 діб (курсова доза – 1.6-2.0 г/кг маси тіла). Препарат Біовен підтвердив свою клінічну ефективність у даній категорії

Для кореспонденції: Рибаков Андрій Русланович. Керівник управління клінічних досліджень та медичного супроводу ТОВ «Біофарма Плазма». м. Київ, 03141, вул. Амосова 12, БЦ «Горизонт Парк», вежа 1, поверх 5, a.rubakov@biopharma.ua

хворих, що зафіксовано в більш швидкій нормалізації клінічного стану, зростанні абсолютної кількості лімфоцитів як одного з найбільш прогностично значущих критеріїв тяжкості COVID-19, та достовірному зменшенні летальності в порівнянні з контрольною групою. Цей позитивний результат можна пояснити імуномодельюючою дією високих доз внутрішньовенного імуноглобуліну, що впливає на цитокиновий шторм, який вважається одним з основних патогенетичних механізмів тяжкого перебігу COVID-19.

Ключові слова: Covid-19, тяжка пневмонія, внутрішньовенний імуноглобулін, Біовен.

Ідентифікація дослідження. Назва дослідження: «Відкрите багатоцентрове рандомізоване дослідження з оцінки ефективності препарату Біовен, виробництва ТОВ «Біофарма Плазма», в комплексній терапії пацієнтів з пневмонією, що викликана коронавірусною інфекцією COVID-19 / SARS-CoV-2».

Протокол № 2020-BV-BP, Версія 1.2 від 27.04.2020 р. Спонсор: ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА», Україна. Назва досліджуваного продукту: Біовен. Країна проведення: Україна

[<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04500067>].

Затверджено: Наказом МОЗ України №1038 від 04.05.2020 р. та №1307 від 04.06.2020 р. Період проведення дослідження: 2020 р.

Дата включення першого пацієнта 07.05.2020 р.

Дата включення останнього пацієнта 18.08.2020 р.

Дата завершення дослідження 15.09.2020 р.

Звіт про результати клінічного дослідження: версія 1.1 від 29.10.2020 р.

Мета дослідження – Оцінити ефективність препарату Біовен у складі комплексної терапії пацієнтів з пневмонією, що викликана коронавірусною інфекцією COVID-19 / SARS-CoV-2.

КЛІНІЧНА АКТУАЛЬНІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ

Наприкінці 2019 року у місті Ухань (Китай) відбувся спалах нового вірусного захворювання, з ознаками тяжкої вірусної пневмонії, що була пов'язана з госпіталізацією та високою смертністю. Ідентифікований новий бетакоронавірус, що офіційно отримав назву SARS-CoV-2, а захворювання, що викликано цим вірусом, відоме як нова коронавірусна хвороба 2019 року (COVID-19). На протязі перших п'ятидесяти днів COVID-19 призвів до смерті понад вісімнадцяти сотень та інфікував понад сімдесят тисяч людей [1].

Станом на початок грудня 2020 року людство має майже рік пандемії нової коронавірусної хвороби, яка зафіксована у 218 країнах та територіях по всьому світу, кількість випадків становить більш 67, 5 мільйонів, з них більш ніж 1,5 мільйона летальних [2]. Хоча рівень летальності невисокий, кількість інфікованих постійно зростає і також великою лишається абсолютна кількість пацієнтів, що помирають внаслідок цього захворювання. Провідним і найбільш небезпечним проявом коронавірусної хвороби є вірусна пневмонія. У всьому світі найвищий відсоток випадків був зареєстрований у віковій групі 25-39 років, приблизно 50% випадків – у віковій групі 40-64 років. Однак відсоток смертей збільшується з віком, і приблизно 75% смертей припадає на тих, хто є старшим за 65 років [3].

Тяжка пневмонія, що викликана коронавірусною інфекцією (COVID-19) характеризується поєднанням відразу кількох небезпечних факторів, що по-

слідовно погіршують стан пацієнта: 1) первинне вірусне ураження легень на початку захворювання; 2) різке посилення запалення на тлі незбалансованої імунної відповіді організму («цитокиновий шторм»); 3) приєднання бактеріальної інфекції.

На початковій стадії прогресування захворювання, доцільним є призначення препаратів, що можуть мати протівірусний ефект відносно COVID-19; пошук таких препаратів в даний час триває. Погіршення клінічної картини у частини пацієнтів з коронавірусною інфекцією COVID-19 починається пізніше, при формуванні надмірної імунної відповіді організму: розвивається «цитокиновий шторм», вражається все більший обсяг легеневої тканини, розвивається набряк легень. Розвивається клінічна картина, що відповідає критеріям гострого респіраторного дистрес синдрому (ГРДС), а також для більшості тяжких пацієнтів на тлі ГРДС ШВЛ стає неефективним і пацієнти гинуть [4, 5]. На основі все більшої кількості клінічних даних щодо пацієнтів з тяжкою пневмонією, що викликана коронавірусною інфекцією COVID-19 / SARS-CoV-2, існує думка, що у тяжких пацієнтів спостерігаються помірні або важкі прояви цитокинової бурі (або цитокинового шторму), що є важливою причиною смерті [6]. Таким чином, лікування цитокинового шторму стало важливою ланкою адекватного своєчасного порятунку тяжких пацієнтів з COVID-19.

Крім того, для COVID-19 відомий механізм антитіло-залежного посилення вірулентності. В нормі, злиття вірусу з мембраною клітини-мішені може блокуватися нейтралізуючими антитілами. Взає-

модія антитіл з іншими імунними компонентами системою комплементу, фагоцитами і природними клітинами-кілерами сприяє елімінації патогену, оскільки залучення фагоцитів підсилює опосередкований антитілами кліренс SARS-CoV-2. Цей ефект має місце при достатньо високому ступеню покриття вірусу антитілами. При низькій концентрації антитіл та/або неповній афінності до антигену, патогенспецифічні антитіла навпаки сприяють посиленню проникненню вірусу до макрофагів, що мігрували в зону запалення. Fc-фрагмент антитіла приєднується до відповідного рецептору макрофагу і вірусна частка проникає в клітину. Типовою реакцією макрофагів є посилення продукції прозапальних цитокінів, що призводить до потужного ушкодження тканин [7]. Такий механізм на цей момент вважається відповідальним за важкий перебіг SARS-CoV-2. На тлі властивої для коронавірусної інфекції лімфопенії, повільне утворення антитіл до антигенів вірусу є закономірним. Застосування препаратів внутрішньовенного імуноглобуліну (ВВІГ), в тому числі препарату Біовен, блокує антитіл-залежне посилення вірусної активності і полегшує перебіг хвороби. Крім того, запускаються альтернативні механізми, за яких препарати внутрішньовенного імуноглобуліну пригнічують гіперімунну відповідь, оскільки клінічно доведеним є імуномодулюючий ефект ВВІГ при лікуванні автоімунних захворювань [7].

Досвід лікування пацієнтів з коронавірусною інфекцією COVID-19, показав, що високі дози внутрішньовенного імуноглобуліну (ВВІГ) запобігали погіршенню стану хворих. Це підтверджується повідомленнями з лікарні в епіцентрі спалаху в Ухані (госпіталь Цзінь Ін-Тан) про те, що ВВІГ був ефективним у пацієнтів з пневмонією, викликану COVID-19. Дослідницька група повідомила, що погіршення стану у пацієнтів з COVID-19 може визначатись на тлі зменшення кількості периферичних лімфоцитів і компенсаторного підвищення рівня запальних цитокінів. Введення ВВІГ дозволяло зменшити прояви «цитокінового шторму», зменшувало зону вторинного ураження і ризик розвитку набряку легень [8, 9] Повідомлення про позитивний результат використання високих доз ВВІГ у хворих на COVID-19 при тяжкому перебігу захворювання стали передумовою проведення відповідних клінічних досліджень у різних країнах, в тому числі і клінічного дослідження компанії «Біофарма плазма» NCT04500067, що є вже завершеним, а також ще 9 клінічних досліджень, що на даний момент ще тривають: NCT04400058, NCT04261426, NCT04403269, NCT04350580, NCT04548557, NCT04480424, NCT04616001, NCT04411667, NCT04432324 [10;11].

Дизайн клінічного випробування.

Клінічне дослідження було проведено як відкрите, багатоцентрове, рандомізоване, контрольоване, в паралельних групах. Фаза дослідження – III.

Кількість пацієнтів – 76.

Загальна тривалість перебування у дослідженні – до 28 днів.

Етапи дослідження: скринінг, етап лікування, етап спостереження.

ОСНОВНІ КРИТЕРІЇ ВКЛЮЧЕННЯ І НЕВКЛЮЧЕННЯ

Критерії включення:

- чоловіки і жінки віком від 18 років і старше;
- достовірно підтверджена (методом ПЛР) коронавірусна інфекція COVID-19, що повинно бути документально зафіксовано згідно затвердженого законодавством порядку;
- тяжка пневмонія, згідно критеріям (Додаток 10 до «Стандартів медичної допомоги «КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА (COVID-19)», що затверджено Наказом МОЗ України від 28.03.2020 № 722 «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)»):
 - гарячка або підозра на респіраторну інфекцію;
 - кількість дихальних рухів 30 за 1 хв та вище;
 - виражена дихальна недостатність або $SpO_2 < 90\%$ при спонтанному диханні в приміщенні;
 - наявність вогнищ запалення в легенях за результатами комп'ютерної томографії, що зафіксовано документально.
 - або якщо на тлі раніше діагностованої коронавірусної пневмонії розвинувся будь-який з станів перерахованих нижче:
 - виражена дихальна недостатність, що потребує ШВЛ
 - гострий респіраторний дистрес-синдром відповідно до критеріїв постановки діагнозу ВООЗ (поява нових симптомів ураження легень або посилення наявних протягом одного тижня після виявленої клінічної патології. Візуалізація органів грудної клітки (рентгенографія, КТ або ультразвукове дослідження легень): двобічна інфільтрація, що не може бути пояснена плевральним випотом, колапсом частки або цілої легені або вогнищевими ураженнями.);
 - сепсис відповідно до критеріїв постановки діагнозу ВООЗ (небезпечна для життя дисфункція органів, викликана порушенням відповіді на підозрювану або доведену інфекцію. Ознаки дисфункції органів,

які включають в себе: зміну психічного статусу, утруднене або прискорене дихання, низьке насичення киснем, олігурія або анурія, прискорене серцебиття, слабкий пульс, холодні кінцівки або низький кров'яний тиск, плямистість шкіри або лабораторні ознаки коагулопатії або тромбоцитопенія, ацидоз, високий рівень лактату або гіпербілірубінемія);

- септичний шок відповідно до критеріїв постановки діагнозу ВООЗ (гіпотензія, що зберігається незважаючи на об'ємну реанімацію, що вимагає застосування вазопресорів для підтримки середнього артеріального тиску ≥ 65 мм рт.ст. і рівень сироваткового лактату > 2 ммоль / л);
- підписана інформована згода пацієнта на участь в дослідженні;
- негативний тест на вагітність (у пацієнтку репродуктивного віку), готовність використовувати надійні методи контрацепції протягом усього терміну дослідження;
- здатність, на думку дослідника, слідувати всім вимогам протоколу дослідження.
- В рамках цього дослідження дозволяється брати до уваги результати обстежень, пов'язаних із захворюванням, проведених протягом 10 днів до моменту підписання Інформованої згоди. Такі дані переносяться з первинної документації до ІРФ.

Критерії невключення

- відома непереносимість препаратів плазми та імуноглобуліну
- медикаментозна алергія чи підвищена чутливість до препаратів імуноглобуліну;
- будь-які відомі протипоказання до прийому препаратів імуноглобулінів згідно з інструкцією для медичного застосування досліджуваного препарату;
- пневмонія, що не пов'язана з коронавірусною інфекцією COVID-19;
- вагітність, період лактації;
- будь-яке клінічно значиме порушення функції печінки (підвищення сироваткових рівнів трансаміназ більш ніж в 3 рази від верхньої межі норми);
- рівень сироваткового креатиніну більше, ніж в 2 рази перевищує верхню межу норми для даного віку і статі;
- встановлений діагноз первинного імунодефіциту;
- наявність документованої ВІЛ інфекції;
- імунопатологічні системні захворювання (іmunні хвороби крові, ревматичні захворювання, нефрит та ін.);
- тяжка серцево-судинна недостатність (СН ІІІ);

- психічні захворювання в анамнезі;
- призначення лікарських засобів, що несумісні з введенням препарату в рамках цього дослідження: інші препарати імуноглобулінів окрім, досліджуваного препарату, препарати моноклональних антитіл;
- відома наркотична залежність;
- участь в будь-якому іншому клінічному дослідженні в даний час або протягом попередніх 30 днів.

Критерії виключення суб'єктів з дослідження: будь-який пацієнт може припинити участь в дослідженні в будь-який час і за будь-якої причини; пацієнти можуть бути відсторонені дослідником від прийому досліджуваного препарату і від дослідження при наступних обставинах: виникнення у пацієнта в ході дослідження тяжких та/або неочікуваних ПЯ/ПР, що вимагають відміни препарату; необхідність призначення препаратів, заборонених в рамках цього дослідження; невиконання пацієнтом режиму лікування; невиконання пацієнтом процедур, передбачених протоколом.

Лише для пацієнтів, що пройшли скринінг і відповідали критеріям включення та не підпадали під критерії невключення передбачена процедура рандомізації.

РАНДОМІЗАЦІЯ

Процедура рандомізації проведена для всіх пацієнтів, що пройшли скринінг і відповідали критеріям включення та не підпадали під критерії невключення. Рандомізація виконувалась методом IVRS (отримання запиту на процедуру рандомізації по голосовому каналу), за блочною рандомізаційною таблицею з розподілом на 2 групи, співвідношенням кодів груп складало 1:1:

- Досліджувана група (базова терапія + Біовен)
- Контрольна група (тільки базова терапія)

Обидві групи отримували базову терапію COVID-19 згідно Протоколу МОЗ України «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» у актуальній редакції, що відповідало вимогам до забезпечення належного рівня медичної допомоги всім учасникам дослідження у кожній групі.

Методи обстеження:

Методи обстеження проведені згідно графіку процедур, відповідно меті кожного етапу клінічного випробування (скринінг, лікування, спостереження за пацієнтом):

- реєстрація демографічних даних; реєстрація даних анамнезу захворювання і даних про супутні захворювання;
- реєстрація інформації про прийом протівірусних засобів для лікування COVID-19; реєстрація інформації про симптоматичну

терапію та прийом лікарських засобів для лікування супутніх захворювань;

- визначення маси тіла; електрокардіограма; об'єктивний фізикальний огляд; вимірювання вітальних показників (АТ, ЧСС, ЧДР, температура тіла);
- визначення рівня сатурації SpO₂;
- реєстрація результатів обстеження стану легень методом комп'ютерної томографії (згідно затвердженого законодавством порядку ведення пацієнтів з COVID-19);
- взяття біоматеріалів для проведення лабораторних досліджень: аналіз крові на ВІЛ; тест на вагітність (для жінок репродуктивного віку);
- загальний аналіз крові (еритроцити, гемоглобін, розгорнута лейкоцитарна формула, тромбоцити, ШОЕ); біохімічний аналіз крові (АлТ, АсТ, креатинін, сечовина, глюкоза, загальний білірубін); Д-димер;
- визначення рівня загального IgG в сироватці крові в грамах на літр; визначення субкласів IgG (G1, G2, G3, G4); компонент комплексу С3 (С3), циркулюючі імунні комплекси (ЦІК), визначення факторів запалення в динаміці: СРБ, феритин, прокальцитонін; ФНП (TNF- α), ІЛ-1-бета, ІЛ-6.

Досліджуваний препарат:

БІОВЕН (Діюча речовина: Human normal immunoglobulin for intravenous administration; 1 мл препарату містить імунологічно активної білкової фракції імуноглобуліну G – 0,1 г; Допоміжні речовини: гліцин (кислота амінооцтова); вода для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення Лікарська форма: розчин для інфузій)

Схема лікування:

Пацієнти Досліджуваної групи отримували терапію, рекомендовану протоколом лікування коронавірусної інфекції COVID-19 МОЗ України в залежності від тяжкості їх стану відповідно листа призначень, а також отримували препарат Біовен, 10% р-р для інфузій виробництва ТОВ «Біофарма Плазма» в дозі 0,8-1,0 г/кг 1 раз на добу протягом 2 діб.

Пацієнти Контрольної групи та сама базова терапія, без включення ВВІГ.

Біовен вводили внутрішньовенно краплинно, з початковою швидкістю 0,5 – 1,0 мл/кг маси тіла/год протягом 30 хв. За умови відсутності будь-яких небажаних побічних реакцій, швидкість введення поступово збільшували (рекомендовано збільшення на 0,5 – 1,5 мл/кг маси тіла/год кожні 10 хв). За даними клінічних досліджень, максимальна швидкість введення складала 8,5 мл/кг маси тіла/год.

Перед застосуванням препарату забезпечувався належний рівень гідратації пацієнта, контролювалося дотримання режиму антикоагулянтної терапії з обґрунтованим з клінічної точки зору введенням препаратів низькомолекулярних гепаринів. Протягом введення та після інфузії препарату здійснювався моніторинг тромботичних ускладнень.

Пацієнти, які брали участь у цьому дослідженні, отримували супутню терапію, яка використовувалася для лікування супутніх захворювань та за життєвими показаннями.

СПОСТЕРЕЖЕННЯ І ЗАВЕРШЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Етап триває після останнього введення препарату і до моменту виписки хворого зі стаціонару, але не менше 28 днів з моменту підтвердження діагнозу пневмонії, що викликана коронавірусною інфекцією COVID-19. У разі загибелі пацієнта – фіксувалася дата та причина смерті. Результати дослідження оцінювалися по кінцевих точках – основних параметрах оцінки ефективності та безпеки.

Первинна змінна ефективності:

Оцінка тривалості періоду (в днях) до нормалізації не менше двох з наступних параметрів:

- зростання показника SPO₂ до значення 95% і вище, при самостійному диханні протягом принаймні 1 доби;
- ЧДР при самостійному диханні 28 за хвилину та менше;
- нормалізація температури тіла протягом принаймні 24 годин без використання антипіретиків;
- досягнення кількості лімфоцитів 1000 кл/мм³ і вище;

Вторинні змінні ефективності:

- Час від початку захворювання до виписки у днях;
- Тривалість потреби в ШВЛ, у днях;
- Тривалість потреби в проведенні інтенсивної терапії, у днях;
- Тривалість потреби в оксигенації у днів (SPO₂ \leq 93% при самостійному диханні);
- Оцінка лейкоцитарної формули в точках аналізу;
- Оцінка наявності та тривалості лімфопенії <1000 кл/мм³;
- Оцінка динаміки факторів запалення згідно плану обстеження:
- СРБ, феритин, прокальцитонін;
- ФНП (TNF- α), ІЛ-1-бета, ІЛ-6, компонент комплексу С3 (С3), циркулюючі імунні комплекси (ЦІК);
- визначення субкласів IgG (G1, G2, G3, G4);
- Оцінка виживаності протягом 28-денного терміну спостереження з моменту виявлення тяжкої пневмонії.

Безпечність – оцінка частоти побічних явищ; частоти серйозних побічних явищ; динаміка лабораторних показників.

СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ

Розмір вибірки та кількість учасників

Розмір вибірки розраховано на етапі затвердження Протоколу клінічного випробування, у відповідності до прийнятих правил [12]. Оскільки головна змінна виражена як час до настання події, то розмір вибірки визначено для можливості використання аналізу за методом Каплана-Мейєра (криві «настання події/час настання події» / криві виживаності). За вихідні параметри нами було визначено: тривалість спостереження пацієнтів в даному дослідженні – 28 діб; пацієнти будуть набрані максимум за 365 діб; співвідношення розмірів груп 1:1; інтенсивність ризиків у контрольній групі = 0,3; інтенсивність ризиків у основній групі = 0,85; рівень ймовірності помилки 1-ого роду = 0,05; ймовірність помилки 2-ого роду = 0,2. Таким чином необхідна кількість пацієнтів в основній групі становитиме 30 осіб, а в обох групах разом – 60 осіб. З урахуванням можливого вибування пацієнтів на різних етапах для досягнення необхідної чисельності груп у дослідження набирається 76 пацієнтів.

Статистичний аналіз результатів

Статистичний аналіз проводився кваліфікованим біостатистиком, і він включав: опис пацієнтів, включених у дослідження; кількість пацієнтів, що вибули з дослідження; кількість небажаних/побічних явищ/реакцій; аналіз вихідної однорідності груп; аналіз ефективності у кожній групі; порівнянні ефективності між групами; аналіз переносимості та безпечності; статистичні висновки.

Аналіз вихідної однорідності груп.

Виконаний аналіз однорідності груп за клініко-демографічними параметрами та параметрами ефективності в момент включення в дослідження. Використаний метод описової статистики для опису вихідного стану у групах (для кількісних параметрів – n , середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімальне та максимальне значення; для категоріальних параметрів – кількість та частка у %). Для кількісних параметрів виконано порівняння груп за допомогою критерію Стьюдента для незалежних вибірок або критерію Манна-Уїтні в залежності від результатів перевірки нормальності розподілу даних. Перевірку розподілу даних на нормальність виконано за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Для категоріальних параметрів порівняно групи за допомогою критерію χ^2 -квадрат Пірсона або точного критерію Фішера в залежності від виконання

передумов аналізу. Зроблено статистичні висновки щодо вихідної однорідності груп за параметрами, що аналізуються.

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ

Виконано аналіз за змінними ефективності у кожній групі та проведено порівняння ефективності між групами.

Для головної змінної ефективності та її складових побудовано криві «настання події/час настання події» («криві виживаності») за методом Каплана – Мейєра, визначено медіану, оцінено міжквартильний розмах та побудовано 95% довірчі інтервали. У разі однорідності груп у вихідному стані за параметрами, що можуть впливати на оцінки ефективності, виконано порівняння груп за допомогою критерію Стьюдента для незалежних вибірок або критерію Манна – Уїтні в залежності від результатів перевірки нормальності розподілу даних, які порівнюються, за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Проведено порівняння між групами за допомогою логрангового критерію. У разі, якщо криві перетинались за певними параметрами, що можуть впливати на ефективність / або групи неоднорідні у вихідному стані – застосували регресію Кокса, включаючи у якості коваріат відповідні параметри.

Для вторинних змінних ефективності використано методи описової статистики, для опису цих змінних в групах (для кількісних параметрів – n , середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімальне та максимальне значення; для категоріальних параметрів – кількість та частка у %). Оцінено міжквартильний розмах та побудовано 95% довірчі інтервали. Для параметрів, що вимірюються у кількох точках додатково наведено показники описової статистики (n , середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімальне і максимальне значення) для моментів часу $T_{\text{початок}}$ і $T_{\text{кінець}}$, а також для різниць $[T_{\text{кінець}} - T_{\text{початок}}]$ у кожній групі, обчислено їх відносну зміну в порівнянні з вихідним станом у кожній точці аналізу. Оцінено динаміку зміни кількісних змінних за змішаною моделлю дисперсійного аналізу: залежна змінна – параметр, що аналізується, фактор «візит» – фіксований рівень: $T_{\text{початок}}, T_i$, фактор «суб'єкти» – випадковий. Виконано контрастний аналіз рівнів фактора «візит» за допомогою простих контрастів рівнів T_i (рівень «Тпочаток» = референтний). Перевірено нормальність розподілу залишків за допомогою критерію Шапіро – Уїлка. Якщо залишки не розподілені нормально, то виконувався аналіз на рангах [13]. Виконано порівняння груп за цією зміною за допомогою критерію χ^2 -квадрат Пірсона або точного критерію Фішера в залежності від виконання передумов аналізу. Оцінено різницю часток позитивних результатів в групах і побудовано 95% довірчий інтервал для цієї різниці.

Аналіз безпечності та переносимості

Для даних про побічні явища/побічні реакції (ПЯ/ПР), небажані явища/небажані реакції (НЯ/НР), серйозні небажані явища (СНЯ) розраховані показники описової статистики (частота і частка в відсотках для кожної групи) і складено список побічних реакцій для кожної групи згідно класифікації MeDRA. Результати лабораторних досліджень та фізикальних даних – розраховано показники описової статистики (n, середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімальне і максимальне значення) для всіх візитів в кожній групі. Для оцінки динаміки використовували критерій Стьюдента для парних даних або критерій знакових рангів Уїлкоксона в залежності від нормальності розподілу парних різниць [«після» – «до»]. Створено дихотомічні змінні з категоріями «в нормі» і «поза нормою». Було приведено для цих змінних показники описової статистики (частота і частка в %). Зроблена загальна оцінка за 5-ти бальною вербальною шкалою оцінки переносимості. Наведено показники описової статистики, виконане порівняння контрольної та досліджуваної груп з використанням відповідних статистичних методів з урахуванням типу змінних та розподілу даних.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Розподіл учасників дослідження по групах
Загальна кількість пацієнтів скринюваних у дослідження – 76.

Не були допущені до етапу рандомізації за результатами скринінгу – 10 пацієнтів.

Успішно пройшли скринінг та були рандомізовані – 66 пацієнтів

Досліджувана група (базове лікування + Біовен) – 32 пацієнти.

Контрольна група (базове лікування) – 34 пацієнти.

Припинили участь в дослідженні достроково – 4 пацієнти.

Аналіз однорідності груп

Перевірено однорідність за всіма ключовими показниками, які мають відношення до обрахування змінних з ефективності та безпечності – середнім віком, статтю, вагою, схемою базового лікування, застосування антикоагулянтів, гормонів, протівірусних препаратів, тяжкості на вході, типу кисневої підтримки, рівнем дихальної недостатності, застосування ШВЛ, потреби в інтенсивній терапії, тривалості хвороби з моменту постановки діагнозу і до включення, чи є випадковий розподіл супутніх хвороб та ін. (див. таб. 1-8).



Рис. 1. Діаграма перебування пацієнтів в дослідженні (flow-chart)

Таблиця 1. Аналіз вихідної однорідності груп за віком

Група	Кількість пацієнтів у групі	Мінімальний вік пацієнта у групі	Максимальний вік пацієнта у групі	Медіана віку	Стандартне відхилення	р
Дослідна	32 пацієнти	32 роки	85 років	59 років	±13,35 років	0,58
Контрольна	34 пацієнти	33 роки	76 років	58 років	±10,36 років	

Таблиця 2. Аналіз вихідної однорідності груп за статтю

Стать	Дослідна		Контрольна		р
	Кількість пацієнтів (чол/жін)	% у групі	Кількість пацієнтів (чол/жін)	% у групі	
чоловіки	25 пацієнтів	78,13 %	20 пацієнтів	58,82 %	0,09
жінки	7 пацієнтів	21,88 %	14 пацієнтів	41,18 %	
Всього	32 пацієнти	100 %	34 пацієнти	100%	

Таблиця 3. Аналіз вихідної однорідності груп за масою тіла

Показник	Група	N	M	Me	SD	Min	Max	р
Маса тіла	Дослідна	32	89,06 кг	85,5 кг	±19,87 кг	60 кг	140 кг	0,97
	Контрольна	34	89,18 кг	86,0 кг	±20,09 кг	57 кг	150 кг	

N – кількість учасників у групі, M – середнє, Me – медіана, SD – стандартне відхилення, Min – мінімальне, Max – максимальне

Таблиця 4. Аналіз однорідності груп за часом з моменту постановки діагнозу «тяжка пневмонія» до підписання ІЗ

Показник	Група	N	M	Me	SD	Min	Max	р
«Діагноз-підписання»	Дослідна	32	4,29	4,00	2,88	0,00	11,00	0,99
	Контрольна	34	5,03	3,00	4,64	0,00	19,00	

«Діагноз-підписання» – термін від моменту постановки діагнозу до підписання інформованої згоди
M – середнє, Me – медіана, Min – мінімальне значення, SD – стандартне відхилення, Max – максимальне значення,

Таблиця 5. Аналіз вихідної однорідності груп за потребою пацієнтів у інтенсивній терапії на момент включення

Інтенсивна терапія	Дослідна		Контрольна		р
	n	%	n	%	
Не потребували ІТ	11	34,4	11	32,4	0,86
Потребували ІТ	21	65,6	23	67,6	
Всього	32	100	34	100	

Висновок за результатами перевірки на однорідність: досліджувана група та контрольна група були однорідні та придатні для порівняльного аналізу за всіма параметрами, в тому числі за демографічними показниками, тяжкістю, застосуванню медикаментів, передбачених протоколом лікування коронавірусної хвороби затвердженим МОЗ України, супутній патології.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ

До аналізу ефективності включаються пацієнти, що пройшли скринінг і були рандомізовані - 66 пацієнтів. Контрольна група – 34 пацієнти, досліджувана група – 32 пацієнти. Всі пацієнти знаходились на стаціонарному лікуванні. Вихідна однорідність груп була дотримана.

Кожен пацієнт досліджуваної групи (N=32) отримав повну курсову дозу препарату відповідно до протоколу (1,6–2,0 г/кг маси тіла протягом 2 діб).

Оцінка змінних ефективності виконувалась згідно Протоколу: протягом стаціонарного ліку-

вання – реєструвалися дані, які характеризували стан пацієнта та результат лікування до моменту виписки; після виписки – проводилась оцінка окремих лабораторних показників та виживаності за період 28 днів з моменту підтвердження діагнозу пневмонії, що викликана коронавірусною інфекцією COVID-19.

Для пацієнтів, які одужали і були виписані із стаціонару до закінчення 28-денного періоду спостереження, передбачався візит на 14 день (якщо 14 день ще не настав на етапі стаціонарного лікування) та на 28 день – для оцінки окремих лабораторних показників та виживаності.

Для пацієнтів, які померли – в аналіз включалися дані за період з моменту включення у дослідження до настання смерті.

Для пацієнтів, які вибули з дослідження, дані аналізуються за період фактичного спостереження, за умови отримання повного курсу лікування досліджуваним препаратом.

Таблиця 6. Аналіз вихідної однорідності груп за потребою пацієнтів у інвазивній ШВЛ на момент включення

Період	Групи	N	Дослідна		Контрольна		P
			n	%	n	%	
Перший день	Без інвазивної ШВЛ	32	31	96,88	32	94,12	1
	Інвазивна ШВЛ	34	1	3,13	2	5,88	

Таблиця 7. Аналіз однорідності по застосуванню медикаментів, передбачених протоколом лікування коронавірусної хвороби затвердженим МОЗ України у пацієнтів контрольної та досліджуваної груп.

Препарати	Категорія	Дослідна група		Контрольна група		P
		n	%	n	%	
Глюкокортикоїди	Ні	17	53.1	23	67.6	0.228
	Так	15	46.9	11	32.4	
	Всього	32	100	34	100	–
у т.ч. Дексаметазон	Ні	19	59.4	24	70.6	0.339
	Так	13	40.6	10	29.4	
	Всього	32	100	34	100	–
Противірусні	Ні	19	59.4	23	67.6	0.485
	Так	13	40.6	11	32.4	
	Всього	32	100	34	100	–
Антикоагулянти	Ні	2	6.2	2	5.9	1.000
	Так	30	93.8	32	94.1	
	Всього	32	100	34	100	–

База розрахунку – n = 66 (всі рандомізовані), Ні – препарат не застосовувався, Так – препарат застосовувався, p – значення p за ксі-квадратом Пірсона.

Таблиця 8. Аналіз вихідної однорідності груп за наявністю супутньої патології.

Нозологія	Код МКХ-10	Дослідна (n = 32)		Контрольна (n = 34)		p
		n	%	n	%	
Гіпертонічна хвороба	I10	16	50	12	35,3	0,227#
Цукровий діабет II типу	E10	5	15,6	5	14,7	1,000
Гіпотиреоз післяопераційний	E89.0	1	3.13	0	0.00	0.48
ІХС. Кардіосклероз	I20	11	34.38	12	35.29	0.93#
Ожиріння не уточнене	E66.9	5	15.63	5	14.71	1
Анемія легкого ступеню (Залізодефіцитна)	D50	1	3.13	1	2.94	1
ТЕЛА в анамнезі	I26	1	3.13	0	0.00	0.48
Хронічний коліт	K52.3	1	3.13	0	0.00	0.48
Хронічний тиреоїдит в ст.компенсації	E06	1	3.13	0	0.00	0.48
Тромбофлебіт поверхневих вен лівого стегна	I80	1	3.13	0	0.00	0.48
Стан після ендпротезування лівого кульового суглоба	T84	1	3.13	0	0.00	0.48
Нейросенсорна приглуховатість	H90	1	3.13	0	0.00	0.48
Тромбоз стегнової гілки підшкірної вени правої н/к. Варикозна хвороба вен н\к	I82	0	0.00	1	2.94	1
Діабетична гастропатія	K29	0	0.00	1	2.94	1
Діабетична нейропатія	E11.4	0	0.00	1	2.94	1
Хронічний обструктивний бронхіт (активна фаза)	J44.1	0	0.00	1	2.94	1
Гіпертрофія лівого шлуночка	I51.7	1	3.13	1	2.94	1
Дисциркуляторна змішана енцефалопатія	G93	1	3.13	0	0.00	0.48
Порушення непереносності до вуглеводів	R73	1	3.13	0	0.00	0.48
Остеохондроз поперекового відділу хребта	M81.9	0	0.00	1	2.94	1
Серцева недостатність	I50	2	6.25	2	5.88	1
Діабетична ангіопатія	E11	1	3.13	0	0.00	0.48
Подагра	M10	2	6.25	0	0.00	0.32
Антибіотикасоційована діарея	K58.9	0	0.00	1	2.94	1

База розрахунку – n=66
p – значення p за точним критерієм Фішера
– значення p за ксі-квадратом Пірсона.

У відповідності до затвердженого Протоколу, була виконана оцінка ефективності за первинною змінною, та за вторинними змінними.

Первинна змінна ефективності

Оцінка тривалості періоду (в днях) до нормалізації не менше двох з наступних параметрів:

- зростання показника SpO_2 до значення 95% і вище, при самостійному диханні протягом принаймні 1 доби.
- ЧДР при самостійному диханні 28 за хвилину та менше
- нормалізація температури тіла протягом принаймні 24 годин без використання антипіретиків
- досягнення кількості лімфоцитів 1000 кл/мм^3 і вище;

Критерії визначення тривалості періоду (в днях) до нормалізації – досягнення покращення не менше двох параметрів. Показники бралися до уваги, починаючи із 1-го дня дослідження. В аналіз були включені всі рандомізовані пацієнти ($N=66$), в тому числі всі, які були на інвазивній ШВЛ та померлі. Дані по пацієнтах, які припинили участь раніше 28 дня обраховувались за фактичний період спостереження.

Дослідна та контрольна групи були порівнювані за придатністю для аналізу по головній змінній в цілому та по кожному окремому з критеріїв покращення. На початку дослідження всі пацієнти обох груп мали мінімум 2 показники для оцінки досягнення покращення по головній змінній (у суму досягнутих критеріїв не брали показники, що відразу відповідали цільовому рівню – наприклад випадки відсутності лімфопенії у окремих пацієнтів вже на етапі скринінгу).

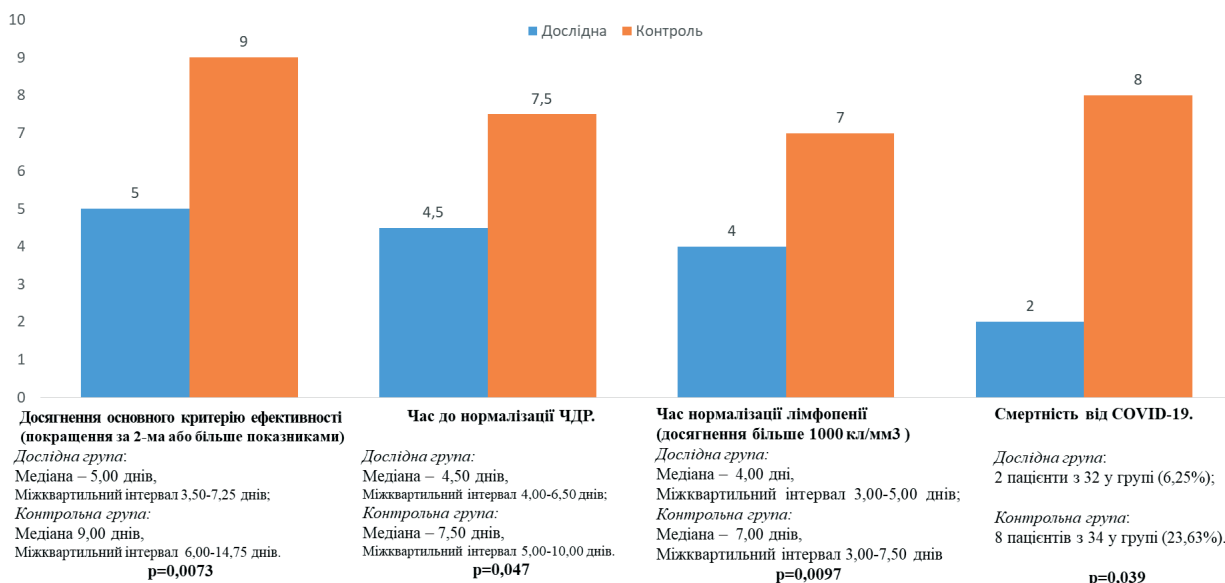


Рис. 3. Основні клінічно значущі переваги застосування препарату Біовен у комплексі лікування тяжкої коронавірусної пневмонії.

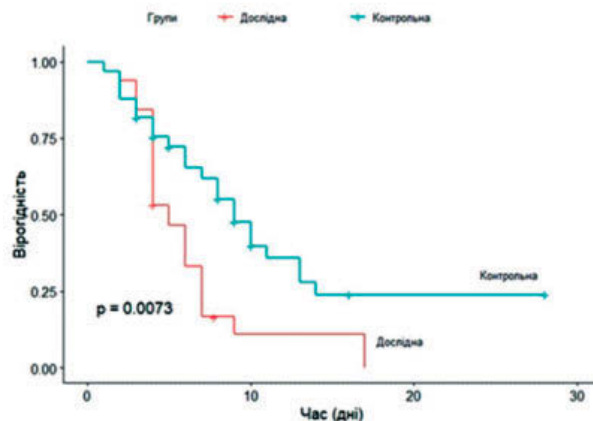


Рис. 2. Досягнення нормалізації за первинною змінною ефективності (нормалізація не менше 2 параметрів) з урахуванням часу настання події

Отже, на кінець дослідження 84% пацієнтів дослідної групи досягли контрольної точки за даним показником, у контрольній групі цей показник становить 65%.

Медіана досягнення нормалізації не менше 2 показників у дослідній групі складала 5 днів (міжквартильний інтервал – 3,50-7,25 днів). Медіана досягнення нормалізації не менше 2 показників у контрольній групі складала 9 днів (міжквартильний інтервал – 6,00-14,75 днів), ($p=0,0073$ – достовірна відмінність, із вірогідністю більше 99%). За регресійним аналізом Кокса, ймовірність досягнення стабілізації стану за у пацієнтів дослідної групи достовірно вища у 2,27 рази (95% ДІ 1,26-4,11), ($p = 0,006$), ніж у пацієнтів із контрольної групи.

Таблиця 9. Кумулятивний показник досягнення стабілізації за первинною змінною ефективності (не менше 2 параметрів) - протягом 28 днів спостереження

Групи	Дні							
	1	5	10	15	17	20	25	28
Дослідна	3%	53%	81%	84%	84%	84%	84%	84%
Контрольна	0%	26%	53%	65%	65%	65%	65%	65%

Вторинні змінні ефективності

Таблиця 10. Результати за окремими вторинними змінними ефективності

Вторинні змінні	Критерій	Значення	Оцінка
Оцінка виживаності протягом 28-денного терміну спостереження з моменту виявлення тяжкої пневмонії	Менша летальність від COVID-19 Настання події	При застосуванні Біовену в схемі лікування, летальність від COVID-19 є достовірно меншою: у досліджуваній групі – 6,25% (2 випадки з 32 учасників) у контрольній групі – 23,63% (8 випадків з 34 учасників), (p=0,039).	Вторинний критерій ефективності досягнуто. Настання події смерть – у досліджуваній групі менша у порівнянні з контрольною
Тривалість потреби в ШВЛ, у днях	Описовий параметр у рамках дизайну кількість днів на ШВЛ	Вихідна кількість пацієнтів на ШВЛ: у дослідній групі – 1 у контрольній групі – 2 Всього протягом періоду спостереження на ШВЛ у дослідній групі – 3 у контрольній групі – 9 Медіана тривалості перебування на інвазивній ШВЛ у дослідній групі становила 1,50 дні (міжквартильний інтервал – 1,00-5,50 дні), у контрольній групі – 4,00 дні (міжквартильний інтервал – 2,00-4,50 днів), (p = 0,49).	Вторинний критерій ефективності не значущий на фактично зафіксованій кількості випадків з ШВЛ у обох групах. Оцінка ймовірності переведення на ШВЛ не передбачена кінцевою точкою
Оцінка наявності та тривалості лімфопенії <1000 кл/мм ³	Описовий параметр у рамках дизайну. Тривалість періоду до норм-ції лімфопенії, за наявності на початку дослідження	Медіана настання нормалізації рівня лімфоцитів у дослідній групі складала 4,00 дні (міжквартильний інтервал – 3,00-5,00 днів), у контрольній групі – 7,00 днів (міжквартильний інтервал – 3,00-7,50 днів), (p = 0,0097 за критерієм Манна-Уїтні). Протягом 28 днів періоду спостереження загалом нормалізації лімфопенії досягли 37 пацієнтів: в дослідній групі – 21 (100%) пацієнт, у контрольній – 16 (87%) пацієнтів (p = 0,048 за точним критерієм Фішера). В досліджуваній групі нормалізація кількості лімфоцитів настає достовірно швидше	Тривалість періоду до нормалізації лімфопенії у Досліджуваній групі значимо менша. Вторинний Критерій ефективності досягнуто

ОЦІНКА БЕЗПЕЧНОСТІ

Профіль безпеки застосування препарату Біовен оцінений для пацієнтів, які були рандомізовані до досліджуваної групи (N=32), у порівнянні з контрольною групою (N=34). Кожен учасник досліджуваної групи (32 пацієнти з 32 або 100%) отримав повну курсову дозу препарату відповідно до протоколу (1,6-2,0 г/кг маси тіла протягом 2 діб). Контрольна група препарат не отримувала, і оцінена у рамках аналізу безпеки у якості групи порівняння. Таким чином, до загального аналізу безпеки включаються всі пацієнти, що пройшли скринінг та були рандомізовані – всього 66 па-

цієнтів: Досліджувана група (стандартна терапія + Біовен) – 32 пацієнти та Контрольна група (тільки стандартна терапія) – 34 пацієнти (табл. 11).

Частота побічних явищ

Можливі побічні явища (ПЯ) та серйозні побічні явища (СПЯ) оцінювалися після кожного введення препарату та щоденно протягом стаціонарного лікування до виписки або смерті, а також на контрольних візитах після виписки до настання 28 дня. Всі летальні випадки аналізувалися на наявність можливої зв'язки з досліджуваним препаратом (збіг у часі, природний перебіг хвороби, наявність факторів ризику супутньої патології).

В рамках клінічного випробування не зафіксовано побічних явищ, пов'язаних з часом та причинним зв'язком із введенням досліджуваного препарату. Зафіксовані небажані явища пов'язані з природним перебігом хвороби як у контрольній так і у досліджуваній групі.

Частота серйозних побічних явищ (СПЯ)

В рамках клінічного випробування не зафіксовано СПЯ, пов'язаних причинним зв'язком, чи у часі, із введенням досліджуваного препарату. Дизайн дослідження передбачав залучення до клінічного випробування пацієнтів у тяжкому стані, реанімаційного профілю, з важкою супутньою патологією.

В контрольній та дослідній групі зафіксовані летальні випадки, що пов'язані з COVID-19 та з супутньою патологією (показник також оцінюється в рамках вивчення ефективності ДП)

У досліджуваній групі (N=32) зафіксовано 2 летальні випадки (6,25%) на тлі перебігу COVID-19.

У контрольній групі (N=34) зафіксовано 8 летальних випадків (23,63%) на тлі перебігу COVID-19. Ризику зростання летальності на тлі введення досліджуваного препарату Біовен не було.

Безпека за динамікою лабораторних показників

Лабораторні показники аналізувалися у динаміці протягом періоду спостереження. Для пацієнтів, які одужали і були виписані із стаціонару до закінчення 28-денного періоду спостереження передбачався візит на 14 день (якщо 14 день ще не настав на етапі стаціонарного лікування) та на 28 день – для оцінки окремих лабораторних показників та виживаності.

Для пацієнтів, які померли – в аналіз включалися дані за період з моменту включення у дослідження до настання смерті.

Для пацієнтів, які вибули з дослідження дані аналізуються за період фактичного спостереження.

Не зафіксовано клінічно значущих відхилень лабораторних показників, пов'язаних з введенням досліджуваного препарату протягом періоду спостереження тривалістю 28 діб.

Встановлено, що зміни на початковий момент (скринінг), пов'язані з перебігом основної хвороби, динаміка яких корелювала з тяжкістю основного захворювання.

ОБГОВОРЕННЯ

Слід відзначити, що на сьогоднішній день продовжується пошук ефективних методів лікування коронавірусної хвороби COVID-19. Наразі відомо декілька схем терапії, що мають практичне застосування. Вже накопичені клінічні дані вказують на найбільш вразливі для людського організму «мішені» дії вірусу та патогенетичні моменти

розвитку летальних ускладнень. Таким чином, пошук препаратів, які можуть впливати на тяжкість перебігу захворювання, є наразі дуже важливим. Визначені на даний час механізми імунної відповіді на вірус SARS-CoV-2 безпосередньо звертають увагу на можливість використання імуномодельючих препаратів для поліпшення стану хворих.

Одним з медикаментів цього напрямку є ВВІГ, який довів свою ефективність у якості імуномодельючого агенту протягом багатьох років і при багатьох видах патології (напр.: імунна тромбоцитопенія, гостра реакція трансплантат проти хазяїна, синдром Гійєна-Барре та ін.). Крім того, використання природного для організму людини препарату (яким і є імуноглобулін людини нормальний) є також одним з найбільш оптимальних з точки зору попередження можливих побічних дій. Досвід лікування ВВІГ таких захворювань, як хвороба Кавасакі та MIS-C (асоційований з Covid-19 мультисистемний запальний синдром), також є додатковим обґрунтуванням на користь використання ВВІГ у комплексному лікуванні COVID-19, оскільки при цій патології досить часто розвивається автоімунна агресія.

Результати проведеного нами клінічного дослідження препарату ВВІГ (Біовен, «Біофарма Плазма») показали, що застосування ВВІГ у комплексі лікування хворих з коронавірусною пневмонією є ефективним. За первинною змінною – швидше досягається нормалізація стану. Також препарат підтвердив свою клінічну ефективність, що відображалось в нормалізації показників ЧДР та абсолютної кількості лімфоцитів, які є одним з найбільш прогностично значущих критеріїв. Застосування ВВІГ (Біовен) у схемі лікування достовірно зменшувало летальність у порівнянні з контрольною групою.

Цей позитивний результат можна пояснити імуномодулюючою дією високих доз ВВІГ, яка впливає на цитокіновий шторм, що є основним патогенетичним механізмом тяжкого перебігу COVID-19 у хворих. Наразі у світі триває ряд клінічних досліджень щодо ефективності ВВІГ у хворих з коронавірусною інфекцією SARS-CoV-2. Майбутні результати багатьох окремих клінічних досліджень, що систематизовані у вигляді мета-аналізу, дозволять розширити клінічний досвід та вдосконалити підходи до лікування COVID-19.

ВИСНОВКИ

Доведено переважуючу ефективність за головною змінною при включенні препарату БІОВЕН до комплексної схеми лікування пацієнтів з пневмонією, що викликана коронавірусною інфекцією COVID-19 / SARS-CoV-2. Медіана досягнення

нормалізації стану у досліджуваній групі – 5 днів (міжквартильний інтервал – 3,50–7,25 днів), у контрольній групі – 9 днів (міжквартильний інтервал – 6,00–14,75 днів), ($p=0,0073$). Ймовірність досягнення стабілізації стану у пацієнтів дослідної групи достовірно вища у 2,27 рази (95% ДІ – 1,26–4,11), ($p = 0,006$), ніж у пацієнтів із контрольної групи.

Переважаюча ефективність підтверджується також за вторинними змінними. При застосуванні Біовену в схемі лікування, летальність від COVID-19 є достовірно меншою: у досліджуваній групі – 6,25% (2 випадки з 32 учасників) у контрольній групі – 23,63% (8 випадків з 34 учасників), ($p=0,039$).

Також достовірно зменшується тривалість лімфопенії. Медіана досягнення рівня лімфоцитів 1000 кл/мм³ і вище у дослідній групі – 4 дні (міжквартильний інтервал – 3,00–5,00 днів), у контрольній групі – 7 днів (міжквартильний інтервал – 3,00–7,50 днів), ($p=0,0097$).

За всіма змінними безпечності для лікарського засобу БІОВЕН показано високий профіль безпеки при застосуванні в комплексній терапії пацієнтів з пневмонією, що викликана коронавірусною інфекцією COVID-19 / SARS-CoV-2.

Препарат Біовен добре переносився пацієнтами, побічних явищ та значущих відхилень лабораторних показників на тлі введення препарату у рамках дослідження не зафіксовано. Серйозних побічних явищ, пов'язаних з введенням препарату, не було.

Таким чином, підтверджено переважаючу ефективність та високу безпечність при включенні препарату БІОВЕН до комплексної терапії пацієнтів з пневмонією, що викликана коронавірусною інфекцією COVID-19 / SARS-CoV-2. Препарат може

бути застосований для лікування та профілактики ускладнень у хворих на COVID-19 / SARS-CoV-2 (курсозна доза – 1.6-2.0 г/кг маси тіла).

Фінансування / Funding
Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest
Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів / All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень / This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 24.11.2020

Після доопрацювання / Revised: 08.12.2020

Прийнято до друку / Accepted: 11.12.2020

Опубліковано онлайн / Published online: 29.12.2020

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Muhammad A. Et al., *Journal of Advanced Research* 2020
2. www.worldometers.info/coronavirus
3. Data as received by WHO from national authorities, as of 04 October 2020, 10 am CEST
4. Seymour C.W. et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *Jama*. – 2016. – Т.315. – №.8. – С.762-774.
5. Force A. D. T. et al. Acute respiratory distress syndrome // *Jama*. – 2012. – Т. 307. – №. 23. – С. 2526-2533.
6. et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234467/>
7. High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019 // *PubMed.gov Identifier: NCT04261426* // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7111600/>
8. Iwasaki A., Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19 // *Nature Reviews Immunology*. – 2020. – С. 1-3.
9. High-Dose IVIg Reversed Worsening COVID-19 in Case Reports // *Kennet Bender, Pharmd MA, MAR 25, 2020* <https://www.contagionlive.com/news/highdose-ivig-reversed-worsening-covid19-in-case-reports>
10. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show>
11. Intravenous immunoglobulin immunotherapy for coronavirus disease-19 (COVID-19) – Galeotti – 2020 – *Clinical & Translational Immunology – Wiley Online Library (doi.org)*
12. S.C. Chow, J. Shao, H.Wang. *Sample Size Calculations in Clinical Research*. London: Taylor&Francis, 2003. – 358 p.
13. Conover, W. J., Iman, R. L. (1981). Rank transformations as a bridge between parametric and nonparametric statistics. *American Statistician*, 35, 124-129.

RYBAKOV A.R., ZHEBELENKO Y.G., DUBROV S.O., VDOVENKO D.V., KAVARDAKOVA N.V., MATSIBOKH S.V., BALAKAI M.O., VDOVENKO D.V., DEYNEKA A.M., MAZUR R.V., MAZUR O.M., MAZURKEVICH I.P., ALEKSANYAN T.I., BERNIK I.P., IVANCHENKO N.O., TOKAREV V.P., BOSHKOVA L.K., ZANOZDRA S.L., LAVRYUKOVA S.Y., PRONINA O.V., LUKIYANCHUK V.A., SOLYARIK S.O., VZHETSON T.V., GURKIVSKA M.V., MOROZ L.V., PARASCHUK O.I., ROMANCHUK K.Y., ZHEVORONKO N.B., KADUBETS' O.Y., KOPCHA V.S., KURILYAK L.B., KOBRYNSKA O.Y., KUZYUK M.G., LEWANDOWSKA K.V., FISHCHUK R.M., KOBLYAN I.V., GASHCHISHIN P.A., ROMANIV L.Y. YAKOVENKO O.K., GUTOR T.G., LISHCHUK-YAKYMOVYCH K.O., CHOPYAK V.V., HAVRYLENKO O.O., GELYA K.M., DUBROVA K.A., SLAVUTA G.B.

THE RESULTS OF THE CLINICAL STUDY: AN OPEN-LABEL MULTICENTER RANDOMIZED TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY OF BIOVEN, MANUFACTURED BY BIOPHARMA PLASMA, LLC, IN COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH PNEUMONIA INDUCED BY COVID-19/SARS-COV-2

Annotation. The article presents an open multicenter randomized clinical trial to evaluate the effectiveness of the drug Bioven, manufactured by «Biopharma Plasma», LLC. This study was conducted in Ukraine on 9 clinical sites. IVIG (trade name – Bioven) used in the complex therapy of patients with pneumonia caused by coronavirus infection COVID-19 / SARS-CoV-2, at a dose of 0.8-1.0 g / kg body weight per day, for two days (course dose - 1.6-2.0 g / kg body weight). Bioven confirmed clinical efficacy for patients with severe COVID-19 pneumonia. Was achieved the faster clinical improvement, normalization of absolute lymphocytes count - one of the most prognostic criteria for the severity of COVID-19, and mortality caused by COVID-19 was significantly reduced. This positive result can be explained by the immunomodulatory effect of high doses of intravenous immunoglobulins (IVIG), which affects the cytokine storm, the primary pathogenetic mechanism of severe COVID-19.

Keywords: Covid-19, severe pneumonia, intravenous immunoglobulin, Bioven.