

**Аналітична довідка по результатам 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».**

*Клінічні центри:*

1. Київська міська клінічна лікарня №17 (Славута Галина Богданівна);
2. Білоцерківська міська лікарня №3 (Дейнека Анатолій Михайлович);
3. Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня (Іванченко Наталія Олександрівна);
4. Міська клінічна інфекційна лікарня, м. Одеса (Лаврюкова Світлана Яківна);
5. Київська міська клінічна лікарня №4 (Солярник Сергій Олександрович);
6. Вінницька міська клінічна лікарня №1, ВНМУ ім. М.І. Пирогова (Мороз Лариса Василівна);
7. Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги (Жеворонко Наталія Богданівна);
8. Центральна міська клінічна лікарня Івано-Франківської міської ради (Кобринська Олена Яремівна);
9. Волинська обласна клінічна лікарня, м. Луцьк (Яковенко Олег Костянтинович);

*Критерії включення (основні):*

- чоловіки і жінки віком від 18 років і старше;
- достовірно підтверджена (методом ПЛР) коронавірусна інфекція COVID-19;
- тяжка пневмонія, згідно критеріям (Додаток 10 до «Стандартів медичної допомоги «КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА (COVID-19):
- гарячка або підозра на респіраторну інфекцію;
- кількість дихальних рухів 30 за 1 хв та вище;
- виражена дихальна недостатність або SpO<sub>2</sub> <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;
- сепсис, септичний шок.

*Терапія:*

Пацієнти Контрольної групи отримували терапію рекомендовану протоколом лікування коронавірусної інфекції COVID-19, яка не включає препарати ВВІГ.

Пацієнти Досліджуваної групи отримували терапію рекомендовану протоколом лікування коронавірусної інфекції COVID-19, а також 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 за виключенням препаратів що суттєво впливають на активність імунної системи (імуносупресанти) гідроксіхлорохін, тоцилізумаб, тощо.

Термін лікування: Тривалість курсу лікування - 2 доби.

Загальний період перебування у дослідженні - не менше 28 діб.

*КОНФІДЕНЦІЙНО*

### *Результати ефективності терапії:*

В аналіз ефективності включені пацієнти, що пройшли скринінг та були рандомізовані - 66 пацієнтів. Дани по пацієнтах, що вибули аналізуються за період фактичного спостереження, за умови отримання повного курсу лікування досліджуваним препаратом.

### **Первинна змінна:**

Час до нормалізація клінічного стану **за критеріями** (мінімум 2 або більше) (n= 64).

Дослідна група на **5.00**[3.50; 7.25] день;

контрольна група на **9.00**[6.00; 14.75] день. P=0,0073.

### *Критерії нормалізації*

- Час до нормалізації SPO<sub>2</sub> (n= 50).

Дослідна група на **6.00**[5.00; 8.25] день;

контрольна група на **8.50**[3.75; 9.25] день. P=0,12.

Час до нормалізації ЧДР (n= 44).

Дослідна група нормалізація на **4.50**[4.00; 6.50] день;

контрольна група на **7.00**[5.00; 10.00] день. P=0,02.

Час до нормалізації температури тіла (n= 44).

Дослідна група нормалізація **4.00**[3.00; 6.50] день;

контрольна група **6.75**[5.00; 9.00] день. P=0,045.

Досягнення рівня лімфоцитів (n = 37).

Дослідна група нормалізація на **4.00**[3.00; 5.00] день;

у контрольній **7.00**[3.00; 7.50] день. P= 0,01.

### **Вторинні змінні:**

Час від початку захворювання до виписки у днях (n= 44).

У дослідній групі **12,2 ± 5,4** дні;

у контрольній групі **15,0 ± 6,4** дні. P=0.67.

Тривалість потреби в ШВЛ, у днях (n= 66).

У дослідній групі **2,0** [1.00 ; 8.00];

у контрольній групі **4,0** [1.00; 5.00]. P=0.92.

Тривалість потреби в проведенні інтенсивної терапії, у днях (n= 66).

У дослідній групі **10,4 ± 5,3**;

контрольній групі **13,3 ± 6,1**. P=0.71.

Тривалість потреби в оксигенації у днях (SPO<sub>2</sub> ≤ 93% при самостійному диханні) (n= 44).

У дослідній групі **6,00** [5.00; 8.25];

у контрольній групі **8,5** [3.75; 9.25]. P=0,12.

Оцінка лейкоцитарної формули в точках аналізу (n= 37). Лімфопенію мали:  
на 1й день:  
у дослідній **21** пацієнт (66%);  
у контрольній групі **20** пацієнтів (59%). P=0,47.

на 5й день не досягнуто нормалізації (n= 37).  
у дослідній **7** пацієнтів (21,8%);  
у контрольній групі **14** пацієнтів (41.2%) P=0,03.

Оцінка наявності та тривалості лімфопенії <1000 кл/м<sup>3</sup> (n= 37).  
Нормалізація у дослідній **4.00**[3.00; 5.00];  
Нормалізація у контрольній **7.00**[3.00; 7.50] день. P=0,01.

Оцінка виживаності протягом 28-денного терміну, смертність (n= 64).  
У Досліджуваній групі **2** пацієнти (6,25%);  
У контрольній групі **8** пацієнтів (23,63%). P=0,039.

Оцінка динаміки факторів запалення згідно плану обстеження.

\*для рівня Феритин в динаміці - достовірно більше підвищення на 5 день у досліджуваній групі, в порівнянні з контрольною

\*для рівня СРБ в динаміці – достовірно більш швидке зниження у досліджуваній групі, в порівнянні з контрольною;

\*для рівня Прокальцитоніну в динаміці - достовірно менше зростання на 5 день у досліджуваній групі, в порівнянні з контрольною;

\*Відмінності в рівні загального IgG та субкласів IgG (G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub>) – за рахунок введення досліджуваного препарату.

### **Висновок щодо ефективності:**

Використання препарату Біовен, в комплексі терапії пневмонії викликаной SARS-CoV-2 / COVID-19, у порівнянні з стандартною терапією, дозволяє досягнути статистично достовірних переваг за наступними параметрами:

1. **Скорочення летальності – з 23,6% до 6,25%;**
2. **Скорочення середнього часу до настання покращення з 9 до 5 днів;**
3. **Скорочення часу потреби в госпіталізації в умовах стаціонару - на 3 дні;**
4. **Скорочення часу до нормалізації рівня  $SpO_2$  - на 1,5 дні;**
5. **Скорочення часу до нормалізації ЧДР – на 2,5 дні;**
6. **Скорочення часу до нормалізації температури тіла – на 2,75 дні;**
7. **Скорочення часу до нормалізації лімфоцитарної формули – на 3 дні;**
8. **Скорочення часу захворювання (від початку захворювання до виписки у днях) – на 3 дні;**
9. **Скорочення тривалості потреби в ШВЛ - на 2 дні;**
10. **Скорочення тривалості лімфопенії – на 3 дні;**
11. **Зниження кількості ускладнень частоти основного захворювання.**