

DOI 10.36074/grail-of-science.17.02.2023.144

## АНАЛІЗ ВИКОРИСТАННЯ МОНОКЛОНАЛЬНИХ АНТИТІЛ У ПАЦІЄНТІВ З COVID-19

### НАУКОВО-ДОСЛІДНА ГРУПА:

Бойко Юлія Анатоліївна 

аспірант

*Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького, Україна*

клінічний фармацевт

*Комунальне некомерційне підприємство Вінницької обласної Ради  
«Клінічний Центр інфекційних хвороб», Україна*

Матковський Ігор Анатолійович

Директор

*Комунальне некомерційне підприємство Вінницької обласної Ради  
«Клінічний Центр інфекційних хвороб», Україна*

Мохній Галина Олександрівна

Медичний директор

*Комунальне некомерційне підприємство Вінницької обласної Ради  
«Клінічний Центр інфекційних хвороб», Україна*

Коновалова Ірена Романівна

Завідуюча інфекційним відділенням № 2

*Комунальне некомерційне підприємство Вінницької обласної Ради  
«Клінічний Центр інфекційних хвороб», Україна*

**Анотація.** Початок XXI ст. для людей всього світу, для вчених, медичних та фармацевтичних працівників став часом випробувань. Історично складається так, що на долю кожного покоління припадає «своя» епідемія. Здавалося б, що при достатньому розвитку медичної допомоги – жодна інфекція не могла би розповсюдитись до епідемії, тим паче до пандемії. Але ми живемо в період пандемії, викликаній вірусом SARS-CoV-2, який викликає інфекційне захворювання COVID-19.

Для лікування COVID-19 використовують препарати різної дії: протівірусні, протизапальні, моноклональні антитіла та інші. Віруси не є повноцінними живими організмами, на відміну від бактерій, та дуже відрізняються між собою. Тому дуже складно створити один лікарський засіб, який би одночасно був ефективний проти кількох інфекцій, по аналогії з антибіотиками широкого спектру дії, які є ефективними одночасно від кількох видів мікроорганізмів. Самостійно розмножуватися віруси не

можуть, використовують для цього клітини людини. Ось тут і постає основне проблемне питання: потрібно знищити вірус, не руйнуючи при цьому клітини людини. Тому в більшості випадків дія противірусних препаратів спрямована на те, щоб зупинити реплікацію вірусу, тим самим не даючи йому можливості розмножуватися.

Проти кожної вже відомої вірусної інфекції існує не так багато противірусних препаратів. Винятком є вірус імунодефіциту: розроблено велику кількість антиретровірусних препаратів, які допомагають пригнічувати та контролювати розвиток ВІЛ-інфекції, та лише за однієї умови – безперервний, пожиттєвий прийом препаратів.

Для лікування COVID-19 схвалений противірусний препарат Ремдесивір, оскільки він проявив ефективність проти вірусів SARS-CoV-1 та MERS-CoV. Розроблений препарат Молнупіравір, який є противірусним препаратом прямої дії, блокує фермент, потрібний вірусу для відтворення генетичного коду, зупиняючи цим розмноження вірусів у клітинах людини.

Але, зважаючи на швидку мутацію вірусу SARS-CoV-2, пошук та розробка специфічних противірусних препаратів є утрудненою. Тому одним з найбільш перспективних методів лікування є використання моноклональних антитіл. На даному етапі це комбінація препаратів Бамланівімаб та Етесевімаб. Механізм їх дії полягає у блокуванні прикріплення вірусу до мембрани клітини, що унеможливує потрапляння SARS-CoV-2 в клітини людини, зупиняє його реплікацію. Це зменшує вірусне навантаження та запобігає прогресуванню до тяжкого COVID-19.

У зв'язку із вищевикладеним сформована наступна мета дослідження.

**Мета:** проаналізувати використання моноклональних антитіл, а саме комбінації препаратів Бамланівімаб та Етесевімаб, для лікування пацієнтів з COVID-19, які перебували на стаціонарному лікуванні у Комунальному некомерційному підприємстві Вінницької обласної Ради «Клінічний Центр інфекційних хвороб».

**Матеріали:** медичні карти стаціонарних хворих, результати досліджень іноземних фахівців щодо лікування пацієнтів з COVID-19.

**Ключові слова:** COVID-19, моноклональні антитіла, бамланівімаб, етесевімаб, коронавірусна інфекція.

Сучасну пандемію, її клінічну картину, а особливо, лікування, неможливо розглядати без історичної довідки, без розгляду етіології, особливостей епідеміології коронавірусної інфекції.

В загальному визначенні про коронавірусну інфекцію було відомо, що це гостра вірусна інфекція, яка має клінічно слабо виражену інтоксикацію та уражає верхні дихальні шляхи.

Коронавіруси – представники великої родини Coronaviridae з ряду Nidovirales. Свою назву, спочатку як окремий рід, коронавіруси отримали в 1968р., коли рівень електронно-мікроскопічної техніки підвищився і дозволив розрізнити на їхній поверхні булавоподібні пепломери, що формують характерну корону. Перший коронавірус було відкрито в 1931 р. – вірус інфекційного бронхіту, на сьогодні – коронавірус птахів (ACoV – Avian coronavirus). Коронавіруси людини (HCoV – Human coronavirus) вперше описали англійські вчені D.A. Tyrell і M.L. Vunoe у 1965 р., але ізольований ними вірус HCoV-B814 не зберігся у вірусологічних колекціях. З 1960-х років збереглися лише HCoV-229E і HCoV-OC43. У 2004 р. голландські вірусологи описали коронавірус людини NL63 (HCoV-NL63) [1].

Коронавіруси – родина одноланцюгових РНК-вмісних вірусів, середніх розмірів від 80 нм до 220 нм. Для них характерним є наявність оболонки з ворсинками, які прикріплюються до вібріону всією вузькою частиною та розширюються в ділянці дистального кінця, що нагадує сонячну корону від час затемнення – звідси і назва сімейства. Коронавіруси розмножуються в цитоплазмі інфікованих клітин, при цьому дочірні вібріони з'являються через 4-6 годин після інфікування.

У січні 2005 р. науковці з Гонконгського університету ізолювали ще один новий коронавірус людини HKU1 (HCoV-HKU1). Отже, разом з описаними раніше SARS-CoV, MERS-CoV і SARSCoV-2 число відомих коронавірусів людини становить 7, з яких саме три останніх з роду Betacoronavirus є особливо небезпечними, а інші чотири спричиняють лише легкі і середньо-важкі гострі респіраторні захворювання.

Серед ГРВІ інфекції, викликані коронавірусами, складала приблизно 4,5-10%. Було відомо, що коронавіруси вражали переважно верхні дихальні шляхи, і лише у дітей відмічалось ураження бронхів та легень. Етіотропна терапія була відсутня. Призначалась симптоматична терапія направлена на зменшення ринореї. При ускладненнях до лікування додавалася антибактеріальна терапія. Специфічної профілактики не існувало. [2]

Наприкінці минулого століття увага людства була привернута до двох соціально небезпечних інфекцій, однією з яких є синдром набутого імунodefіциту людини (СНІД), викликаного вірусом імунodefіциту (ВІЛ) Вся медична спільнота, науковці, фахівці лабораторій, фармацевтичних компаній розробляли шляхи подолання вірусу імунodefіциту людини. Проведена колосальна робота. Та на сьогоднішній день можна сказати, що саме завдяки згуртованій роботі фахівців з питань лікування ВІЛ-інфекції, роботі фондів та громадських організацій: центрів профілактики та боротьби зі СНІДом, Гобального фонду для боротьби зі СНІДом, туберкульозом і малярією, Державної служби України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та інших соціально небезпечних захворювань, фонду Олени Пінчук, Всеукраїнської мережі ЛЖВ, які допомогали фахівцям в питаннях призначення антиретровірусної терапії та супроводу пацієнтів, було доведено, що ВІЛ не є смертельною інфекцією, що при позитивній терапії людина безпечна для суспільства, якість та тривалість життя ВІЛ –інфікованного не відрізняється від таких у людей без ВІЛ.

Другою соціально небезпечною інфекцією, у багатьох випадках летальною, з частою багатосистемністю уражень та хронічним перебігом, яка у 1995 році в Україні була проголошена епідемією, є туберкульоз. У 80-85% всіх зареєстрованих випадків туберкульоз є легеневим та у 15—20 % активних випадків інфекція розповсюджується за межі органів дихання, що викликає інші види туберкульозу, тобто позалегеневі форми. Схеми лікування туберкульозу включають тривалий прийом, не менше шести місяців, щонайменше чотирьох антибактеріальних препаратів, активних проти мікобактерії туберкульозу, для зменшення виникнення резистентності до цих антибактеріальних препаратів. Та, незважаючи на це, за даними ВООЗ, Україна належить до п'ятірки країн з найбільшою кількістю зареєстрованих випадків туберкульозу з розширеною

резистентністю. Тому особливо важливим є доступ усіх хворих на туберкульоз до ефективної медичної допомоги та розуміння пацієнтами необхідності дотримання режиму прийому протитуберкульозних препаратів, наслідків пропусків або переривання лікування.

Початок XXI століття. В одній з провінцій Китаю почали реєструватися випадки важкої пневмонії. На початку 2003 року частота випадків атипичної пневмонії з високою летальністю значно зросла. І вперше, 14 лютого 2003 року, офіційно оголошено про нову хворобу SARS – атипова пневмонія. В повідомленні було сказано, що ця інфекція реєструється не тільки в Китаї, але й в інших країнах Південно-Східної Азії. Тоді вперше ВООЗ та СДС були розроблені рекомендації для тих, хто подорожує в країни, епідеміологічно небезпечні по SARS. Але статистика захворювання не була оптимістичною, кількість нових випадків інфікування зростала з кожним днем. Ця інфекція отримала назву «інфекція, викликана смертоносним вірусом». На 12.04.2003 року було зареєстровано 2960 випадків SARS, з них 119 зі смертельним наслідком. В той час SARS реєструвався не тільки в Південно-Східній Азії, але і в США, Канаді, деяких країнах Європи. До 03 травня 2003 року кількість людей, які захворіли, виросла до 6234 випадків, з них 435 з летальними наслідками. До того часу вже 27 країн були уражені цим вірусом. Але найбільша реєстрація спостерігалася знову-таки в Китаї, де померла половина людей від загальної кількості тих, хто захворів на SARS. За даними ВООЗ, у світі до 10.05.2003 року інфекція реєструвалась уже в 30 країнах, більше 7000 людей були інфіковані, померло більше 500 хворих. Всього за весь термін епідемії SARS 2003 року офіційно зареєстровано 8096 інфікованих людей. Загальний показник летальності склав 10 %.

Епідемія тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS – severe acute respiratory syndrome), спричиненого SARS-CoV, показала, що коронавіруси можуть стати причиною не лише легких і середньо-важких гострих респіраторних захворювань, але й важких, і навіть смертельних, первинних вірусних пневмоній, смертність від яких, за даними ВООЗ, у всьому світі склала 9,6 %, при цьому імпортовані випадки були зареєстровані у 30 країнах, а саме: Китай (кількість випадків 5327 з них летальних 349, Гонконг (1755/299), Тайвань (346/73), Канада (251/44), Сінгапур (238/33), В'єтнам (63/5), США (27/0), Філіпіни (14/2), Тайланд (9/2), Німеччина (9/0), Монголія (9/0), Франція (7/1), Австралія (6/0), Малайзія (5/2), Швеція (5/0), Велика Британія (4/0), Італія (4/0), Індія (3/0), Південна Корея (3/0), Бразилія (3/0), Індонезія (2/0), Південна Африка (1/1), Кувейт (1/0), Ірландія (1/0), Макао (1/0), Нова Зеландія (1/0), Румунія (1/0), Росія (1/0), Іспанія (1/0), Швейцарія(1/0).[3]

Природним резервуаром SARS-CoV є кажани (Chiroptera, Microchiroptera), котрі переносять інфекцію без клінічних проявів, але виділяють вірус зі слиною, сечею і фекаліями. Розглядалось можливе пряме інфікування людини від кажанів, але найчастіше вони спочатку заражають дрібних диких ссавців, яких широко вживають у їжу на території Південно-Східної Азії, а вже від них відбувається інфікування людей. Зокрема, вважають, що джерелом SARS-CoV під час епідемії 2002-2003 рр. були гімалайські цівети (*Paguma larvata*).

Лікування SARS в 2002-2003 роках проводилось в спеціалізованих блоках інтенсивної терапії. Використовували противірусні препарати - рибавірин,

озельтамівір. При лікуванні поєднували глюкокортикостероїди та антибактеріальну терапію. Препаратами вибору були макроліди, які найбільше активні по відношенню до легіонел, мікоплазм, хламідій, тобто до внутрішньоклітинних збудників, також використовували деякі хінолони та тетрацикліни. [4]

ВООЗ були розроблені основні принципи профілактики інфікування: заборона відвідувати регіони, в яких реєструється дана інфекція, суворий протиепідемічний контроль осіб, які повертаються з регіонів з реєстрацією даної інфекції, використання індивідуальних одноразових масок при необхідності контакту з особами, підозрілими по відношенню до даної інфекції. Завдяки запровадженню обмежувальних заходів та створенню захисного режиму для світової спільноти вдалося досягти першої перемоги над SARS. 5 липня 2003 року ВООЗ офіційно оголосила про завершення епідемії атипової пневмонії.

І саме у 2003 році йшла мова про подолання епідемії SARS за допомогою створення ефективної вакцини, яка могла би перервати ланцюг передачі інфекції шляхом впливу на сприйнятливий організм. [4]

Епідемія SARS стимулювала активне вивчення коронавірусів, але життя не дає повторення попереднього, а ставить перед людством нові виклики. Перші випадки захворювання, яке спричинив новий вірус -Близькосхідний коронавірусний респіраторний синдром (англ. Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERSCoV); клінічний синдром інфекційного походження з переважним ураженням органів дихання, який спричинює вид вірусів роду Betacoronavirus, підродина Coronavirinae) був зареєстрований у людей на початку осені 2012 року. На це звернули увагу лікарі Британії, коли в країну приїхав 49-річний мешканець Катару, що до цього був у поїзді в Саудівській Аравії і захворів [5].

До травня 2015 року MERS-CoV траплявся переважно на території Аравійського півострова, зокрема, у Саудівській Аравії та прилеглих до неї країнах Близького Сходу. Випадки занесення коронавірусу MERS-CoV до більш віддалених країн були поодинокими аж до виникнення епідемії в Республіці Корея, коли на MERS-CoV захворів громадянин цієї країни, що заразився під час перебування на Близькому Сході. Ймовірно, спалах трапився через необізнаність корейських лікарів із симптомами MERS-CoV, переповнення лікарень пацієнтами, особливостями організації медичної допомоги в Республіці Корея, коли пацієнти ходять по допомогу до лікарень, широке відвідування родичами хворих в стаціонарі, що нівелює багато протиепідемічних заходів по зупиненню передачі інфекції. Через це місія ВООЗ зробила певні пропозиції по налагодженню протиепідемічної діяльності, направленої на викорінення спалаху MERS-CoV в Південній Кореї. Було запропоновано посилити:

- раннє і повне виявлення всіх контактів захворілих осіб;
- карантин і моніторинг усіх контактів підозрюваних на MERS-CoV хворих;
- повну реалізацію усіх заходів стримування інфекції, профілактики контролю;
- недопущення поїздок, особливо на міжнародному рівні, захворілих, інфікованих осіб і їх контактів [6]

Станом на 2016 рік епідемія в Республіці Корея є винятком, усі подальші випадки продовжують відбуватися на Аравійському півострові. Станом на 2021 рік зберігається переважна ендемічність захворювання – в Саудівській Аравії зафіксовано найбільшу кількість захворілих у світі — 2178 (84,48 %), і відповідно найбільшу кількість померлих — 810 (91,22 %) [7].

До літа 2015 року випадки MERS-CoV були виявлені в 26 країнах світу, включаючи, зокрема, Саудівську Аравію, Велику Британію, Катар, Ємен, Об'єднані Арабські Емірати, Францію, Німеччину, Італію, Грецію, Туніс, Єгипет, Малайзію, Південну Корею.

Станом на 31 липня 2021 року з вересня 2012 року згідно з повідомленнями ВООЗ у світі зареєстровано 2578 підтверджених випадків захворювання, яке спричинює збудник MERS-CoV, зокрема зафіксовано 888 смертей. [8]

Несподіваним виявився проміжний хазяїн – одnogорбий верблюд. Ряд досліджень виявили наявність антитіл до збудника MERS-CoV у верблюдів. Припускають, що відсутність проявів хвороби дозволяє вважати верблюдів вторинним резервуаром коронавірусу, адже випадки виявлення його у них непостійні, хоча вірус виділяли з сечі, крові, органів, м'яса цих тварин. Таким чином первинний резервуар хвороби ще не встановлений. Людина є малоактивним джерелом інфекції. [9]

Згідно аналізу проведених епідеміологічних спостережень, для MERS-CoV не є притаманним той активний повітряно-крапельний механізм передачі інфекції, який реалізується при грипі, кору тощо. Існує думка, що передача вірусу людям від верблюдів може здійснюватися за рахунок прямого контакту — вживання молока та м'яса цих тварин. Передача збудника MERS-CoV від людини до людини відбувається при пасивній повітряно-крапельній передачі — внаслідок тісного контакту із зараженим, скоріше за все, при розмові, поцілунках, догляді за хворим у медичних установах і вдома, користуванні спільним посудом, предметами побуту тощо. [10]

Є свідчення, що найважчий перебіг захворювання у літніх людей, осіб з ослабленою імунною системою, з фоновими хронічними захворюваннями, такими як онкологічні, захворювання легень і цукровий діабет. Вивчення частоти безсимптомного перебігу інфекції показало коливання кількості випадків від 12,5 % до 25,1 %. Особливий інтерес представляє те, що більшість виявлених безсимптомних випадків були серед дітей (41,9 %—81,8 %), що поки немає чіткого пояснення [11].

Багато ланок патогенезу MERS-CoV ще не вивчені. Ймовірно, розвивається недостатність вироблення легеневого сурфактанту, що спричинює злипання альвеол за рахунок підвищення поверхневого натягу рідини в них, що зумовлює розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому дорослих (ГРДСД). Вражається система мононуклеарних фагоцитів (СМФ), розвивається лімфопенія, пригнічується синтез інтерферону. Загалом патогенез MERS-CoV, скоріше за все, схожий на патогенез SARS-CoV, хоча поки що не відмічені клінічно значущі супресивні властивості збудника MERS-CoV, як це виявлено у того коронавірусу, який породжує SARS-CoV.

Клінічні прояви характерні для банального гострого респіраторного вірусного захворювання: основними початковими симптомами є гарячка,

кашель, задишка, іноді діарея. По мірі розвитку хвороби може переходити у тяжкий ГРДСД іноді з розвитком пневмонії. У деяких випадках виникає гостра ниркова недостатність. Смерть хворих відбувається через гостру дихальну і ниркову недостатність. Взагалі помирає до 36-40 % захворілих. Летальність від MERS-CoV, за даними ВООЗ, на 2020 р. становила 34,4 %.

Специфічного лікування на сьогодні не розроблено. Отримані позитивні результати експериментального застосування препарату ремдесивір. Застосовують респіраторну підтримку з підключенням хворих з тяжким перебігом і розвитком ГРДСД до апарату штучної вентиляції легень. Проводиться патогенетична терапія. Перспективними для лікування вважають плазму тих, хто видужав, інтерферони, лопінавір, поліклональні та моноклональні антитіла. [12]. Специфічна профілактика на сьогодні не розроблена. Вакцини проти MERS-CoV не винайдено.

І ось межа 2019-2020 рр. увійде в історію як початок пандемії COVID-19.

31 грудня 2019 р. ВООЗ було повідомлено про 44 випадки пневмонії невідомої етіології, пов'язані з містом Ухань провінції Хубей, Китай. Більшість пацієнтів із спалаху повідомляли про зв'язок з великим ринком морських продуктів та живих тварин (Huanan South China i Seafood Market)]. ВООЗ оголосила, що новий коронавірус було виділено зі зразків, взятих у цих пацієнтів. Лабораторні тести виключили SARS-CoV, MERS-CoV, віруси грипу, пташиного грипу та інші поширені респіраторні збудники. Відтоді спалах швидко поширився, 30 січня 2020 р. ВООЗ вперше оголосила надзвичайну ситуацію для охорони здоров'я міжнародного значення, а 11 березня 2020 р. – пандемію. За даними з Китаю, 87 % підтверджених випадків зареєстровано у людей віком 30–79 років, 1 % – віком до 9 років включно, 1 % – віком 10–19 років і 3 % – віком 80 років і старше. Майже 51 % пацієнтів були чоловіками, а 49 % – жінками. Приблизно 4 % випадків було зафіксовано у медпрацівників, із 23 смертельними наслідками. У США пацієнти похилого віку ( $\geq 65$  років) становили 31 % випадків, 45 % госпіталізованих, 53 % госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії, серед останніх 80 % померли. Найчастіше тяжкі наслідки були у пацієнтів віком  $\geq 85$  років. [13].

Лікування. Комбінація лопінавір/ритонавір була запропонована як один із варіантів лікування пацієнтів з COVID-19. Як відомо, лопінавір є інгібітором протеази вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) ВІЛ-1, що забезпечує противірусну активність. Крім того, лопінавір — інгібітор головної протеази SARS-CoV-2. Попередні дослідження *in vitro*, доклінічні дослідження та спостережні дослідження продемонстрували ефективність комбінації лопінавір/ритонавір щодо противірусної дії на COVID-19.

Проведено рандомізоване дослідження RECOVERY з метою оцінки, чи покращує комбінація лопінавір/ритонавір клінічні результати у пацієнтів, госпіталізованих із приводу COVID-19.

Результати проведеного дослідження продемонстрували, що серед госпіталізованих із приводу COVID-19 пацієнтів комбінація лопінавір/ритонавір не асоціювалася зі зниженням 28-денної смертності, тривалості перебування у стаціонарі та ризиком переходу на ШВЛ або смерті. Ці результати не підтверджують ефективності застосування комбінації лопінавір/ритонавір у пацієнтів із COVID-19. [14], [15]

Ремдесивір — синтетичний протівірусний препарат, був також визнаний як перспективний препарат у лікуванні пацієнтів із COVID-19 у зв'язку з його активністю проти SARS-CoV-1 та MERS-CoV та його здатністю інгібувати SARS-CoV-2 в дослідженнях *in vitro*. З метою оцінки клінічної ефективності та безпеки застосування ремдесивіру проведено подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження АСТТ-1, в якому оцінювали ефективність застосування ремдесивіру у пацієнтів, інфікованих COVID-19, порівняно з плацебо.

Загалом у дослідження було включено 1062 пацієнти, яких було рандомізовано на дві групи: перша група - застосування ремдесивіру внутрішньовенно у дозі 200 мг в перший день, далі — 100 мг протягом 9 днів — 541 пацієнт, друга група - плацебо протягом 10 днів — 521 пацієнт. У дослідженні продемонстровано, що у пацієнтів групи ремдесивіру час одужання становив 10 днів (95% довірчий інтервал (ДІ) 9–11), порівняно з групою плацебо — 15 днів (95% ДІ 13–18). Відносний ризик (ВР) 1,29, 95% ДІ 1,12–1,49,  $p < 0,001$ .

Крім того, у пацієнтів групи ремдесивіру частіше спостерігали клінічне покращення до 15 днів терапії (відношення шансів (ВШ) 1,5, 95% ДІ 1,12–1,49). Аналіз проводили з поправкою на тяжкість захворювання.

Смертність становила 6,7% у групі ремдесивіру та 11,9% — у групі плацебо до 15 днів терапії та 11,4 і 15,2% — до 29 днів відповідно (коефіцієнт ризиків (КР) 0,73, 95% ДІ 0,52–1,03). Аналіз безпеки продемонстрував, що у групі плацебо побічні ефекти відзначали у 131 (24,6%) пацієнта порівняно зі 163 (31,6%) пацієнтами групи плацебо.

Висновок Результати проведеного дослідження демонструють, що ремдесивір перевищує плацебо щодо ефективності та безпеки застосування у дорослих пацієнтів, інфікованих COVID-19. [16], [17]

Щодо використання антибіотиків: у клінічному дослідженні проаналізовано дані госпіталізованих пацієнтів, інфікованих SARS-CoV2. У дослідження були включені когорти пацієнтів, госпіталізованих до чотирьох лікарень провінції Хубей (Китай): Центральна лікарня Уханя при Медичному коледжі Тунцзи Хуачжунського науково-технічного університету, Уханьської лікарні Червоного Хреста, Центральної лікарні Енши Туцзя в Мяоскої автономної префектури та Ліучанська народна лікарня.

Період дослідження тривав з 31 грудня 2019 р. по 31 березня 2020 р., загальна кількість учасників становила 2501 пацієнт. Пацієнти перебували під спостереженням включно до 5 квітня 2020 р.

Пацієнтів розподілили дві групи з середньотяжким і тяжким перебігом COVID-19, відповідно до рекомендацій (частота дихальних рухів (ЧДД), рівень сатурації (SpO<sub>2</sub>) та гостра поліорганна недостатність). Ознаками тяжкого перебігу COVID-19 вважали наявність хоча б одного з таких критеріїв: ЧДД  $\geq 30$  уд./хв, SpO<sub>2</sub>  $\leq 93\%$ , шок або гостра поліорганна недостатність.

Всіх пацієнтів рандомізовано на дві групи: учасники 1-ї групи отримували ранню антибіотикотерапію, 2-ї групи — не отримували ранньої антибіотикотерапії. Групі антибіотикотерапії протягом 48 год з моменту госпіталізації призначено антибіотики з тривалістю курсу  $\geq 3$  днів.



Результати проведеного дослідження продемонстрували, що емпіричне або профілактичне застосування антибіотиків у пацієнтів із середньотяжким перебігом COVID-19 асоціювалося з ризиком прогресування захворювання до тяжкого перебігу, приєднанням бактеріальної інфекції та тривалішим перебуванням у стаціонарі. Крім того, у пацієнтів із середньотяжким перебігом COVID-19, які отримували ранню антибіотикотерапію, відзначалася також гіпопротеїнемія та підвищення D-димера.

Враховуючи отримані результати, дослідники дійшли висновку, що при лікуванні пацієнтів із COVID-19 необхідно уникати призначення антибіотика без крайньої необхідності, особливо на ранній стадії лікування.

Відповідно до Наказу МОЗ України від 17.09.2020 р. № 2122 «Про внесення змін до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)» щодо лікування SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії на амбулаторному етапі не рекомендоване рутинне призначення антибіотикотерапії;

- якщо є показання до призначення антибіотиків, препаратом вибору має бути доксицилін у дозі 200 мг в 1-шу добу, далі — 100 мг 1 раз на добу протягом 5 днів;

- альтернативним антибіотиком є амоксицилін у дозі 500 мг 3 рази на добу протягом 5 днів;

- не рекомендоване одночасне застосування декількох антибіотиків;

- призначення глюкокортикостероїдів не рекомендоване за умови відсутності інших причин до їх призначення. [18], [19]

Наприкінці жовтня оприлюднені результати проміжного аналізу двох рандомізованих досліджень, в яких оцінювали ефективність застосування моноклональних антитіл проти SARS-CoV-2 у пацієнтів із легким і середньотяжким перебігом COVID-19: Blocking Viral Attachment and Cell Entry with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies (BLAZE-1)

У журналі «NEJM» опубліковані проміжні результати рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження II фази BLAZE-1, яке проводили на базі 41 медичного центру США. У дослідження були включені пацієнти з підтвердженим інфікуванням SARS-CoV-2 з легким/середньотяжким перебігом. Загалом до дослідження включено 452 пацієнти. Частині пацієнтів одноразово вводили антитіла LY-CoV555 або бамланівімаб (у дозі 700; 2800 або 7000 мг) (n=309), іншим вводили плацебо (контрольна група) (n=143).

До дослідження були включені пацієнти з нещодавно встановленим інфікуванням SARS-CoV-2, досліджувані препарати вводили протягом 3 діб від отримання позитивних результатів полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). На 11-й ( $\pm 4$ ) день від позитивного ПЛР здійснювали контрольний кількісний аналіз з оцінкою ступеня зниження вірусного навантаження.

На момент проміжного аналізу зниження вірусного навантаження від вихідного рівня для всієї популяції становило  $-3,81$  для елімінації більше 99,97% вірусної РНК. Достовірне зниження вірусного навантаження продемонстроване для підгрупи пацієнтів, яким антитіла вводили в дозі 2800 мг порівняно з групою плацебо. Різниця вірусного навантаження від вихідного рівня становила (95% довірчий інтервал (ДІ),  $-0,98...-0,08$ ;  $p=0,02$ ), що відповідало зменшенню у 3,4 раза. Менші відмінності у зміні від вихідного рівня

порівняно з групою плацебо спостерігали серед пацієнтів, які отримували дозу 700 мг (95% ДІ -0,66...-0,25,  $p=0,38$ ) або дозу 7000 мг (95% ДІ -0,37 до 0,55;  $p=0,70$ ).

Крім того, на 2-гу-6-ту добу у групі введення антитіл були дещо менш виражені симптоми захворювання, а частота госпіталізації протягом 28 діб у групі введення антитіл була істотно нижчою порівняно з групою плацебо (1,6% проти 6,3% відповідно).

У пацієнтів високого ризику ускладненого перебігу COVID-19 відзначали ще істотніші переваги щодо частоти госпіталізації: 4,2% у групі LY-CoV555 і 14,6% — у групі плацебо.

Результати проведеного дослідження свідчать про ефективність застосування моноклональних антитіл при лікуванні пацієнтів із нещодавно встановленим інфікуванням SARS-CoV-2 легкого/середньотяжкого перебігу. [20], [21]

Лікарські засоби бамланівімаб та етесевімаб були доставлені в Україну 4 вересня за сприяння Посольства України в США як гуманітарний вантаж, наданий американською благодійною організацією Direct Relief (Каліфорнія, США) – громадська неприбуткова, неконфесійна та неполітична організація, діяльність якої спрямована на надання медичних товарів та послуг для покращення медичної допомоги, якості життя та відновлення людської гідності у Сполучених Штатах та за їх межами. Наказом МОЗ від 20.09.2021 № 1979 оновлено протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», яким передбачено можливість використання лікарських засобів бамланівімаб та етесевімаб. [22]

Комбінацію препаратів бамланівімаб та етесевімаб слід вводити разом якомога швидше протягом до 5 днів від початку симптомів у пацієнтів, які мають високий ризик прогресування до тяжкого перебігу COVID-19.

Фактори підвищеного ризику прогресування до тяжкого COVID-19: старший вік (вік  $\geq 65$  років); надмірна вага (дорослі з  $IMT > 25$  кг/м<sup>2</sup>); вагітність; хронічна хвороба нирок; цукровий діабет; вторинний імунодефіцит уточнений (імуносупресивна терапія); первинні імунодефіцити; серцево-судинні захворювання (включаючи вроджені вади серця) або гіпертонію; хронічні захворювання легень (наприклад, хронічна обструктивна хвороба легень, астма (від помірної до тяжкої), інтерстиціальна хвороба легень, муковісцидоз та легенева гіпертензія); серповидноклітинна анемія; стани, обумовлені порушенням розвитку нервової системи (наприклад, церебральний параліч) або інші стани, що вважаються складними (наприклад, генетичні або метаболічні синдроми та тяжкі вроджені аномалії); наявність медичної технологічної залежності (наприклад, трахеостомія, гастростомія або вентиляція з позитивним тиском (не пов'язана з COVID-19)).

Доза бамланівімабу та етесевімабу для лікування легкого та помірного COVID-19 у дорослих становить: бамланівімаб 700 мг; етесевімаб 1400 мг. Бамланівімаб та етесевімаб необхідно розводити та вводити разом у вигляді одноразової внутрішньовенної інфузії. [23]

Бамланівімаб — синтезоване клітинною лінією CHO людське моноклональне антитіло (підтип IgG1) з молекулярною масою 146 кДа.

Структура бамланівімабу містить 2 ідентичні поліпептидні субдиниці легкого ланцюга (214 амінокислот кожна) і 2 ідентичні поліпептидні субдиниці важкого ланцюга (455 амінокислот кожна).

Механізм дії. Бамланівімаб є рекомбінантним нейтралізуючим людським моноклональним антитілом до спайк-білка SARS-CoV-2, немодифікованим у Fc-фрагменті. Бамланівімаб пов'язує спайк-білок і блокує зв'язування спайк-білка з рецептором ACE2 людини.[24]

Доклінічні та клінічні дані підтверджують, що поєднане застосування бамланівімабу й етесевімабу має перевагу перед бамланівімабом проти певних вірусних варіантів SARS-CoV-2. Дані дослідження BLAZE-1 фази 3 продемонстрували, що одночасне застосування бамланівімабу й етесевімабу для лікування COVID-19 статистично значимо знижувало ризик прогресування стану до тяжкого у пацієнтів з COVID-19, у тому числі госпіталізації або смерті. Клінічні дані щодо постконтактної профілактики базуються на даних дослідження BLAZE-2 фази 3. Незважаючи на те що дослідження оцінювало тільки дозування бамланівімабу, допустимо очікувати, що одночасне застосування бамланівімабу й етесевімабу може бути безпечним та ефективним для постконтактної профілактики. [24]

Таким чином, механізм дії препаратів полягає в блокуванні прикріплення вірусу до мембрани клітини, що унеможлиблює потрапляння SARS-CoV-2 в клітини людини, нейтралізує дію вірусу і сприяє запобіганню розвитку та лікуванню COVID-19.

Отже, 60 тис флаконів лікарських препаратів бамланівімаб та етесевімаб було поставлено в Україну 4 вересня як гуманітарний вантаж та розподілено між 24 областями. [25]

### Результати та їх обговорення

Лікарські засоби бамланівімаб та етесевімаб були доставлені в Україну 4 вересня за сприяння Посольства України в США як гуманітарний вантаж, наданий американською благодійною організацією Direct Relief (Каліфорнія, США) – громадська неприбуткова, неконфесійна та неполітична організація, діяльність якої спрямована на надання медичних товарів та послуг для покращення медичної допомоги, якості життя та відновлення людської гідності у Сполучених Штатах та за їх межами. Наказом МОЗ від 20.09.2021 № 1979 оновлено протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», яким передбачено можливість використання лікарських засобів бамланівімаб та етесевімаб. 60 тисяч флаконів було розподілено між 24 областями України.

Механізм дії препаратів полягає в блокуванні прикріплення вірусу до мембрани клітини, що унеможлиблює потрапляння SARS-CoV-2 в клітини людини, нейтралізує дію вірусу і сприяє запобіганню розвитку та лікуванню COVID-19.

Нами було проведено ретроспективний аналіз 50 медичних карт стаціонарних хворих (Форма 003/о), які перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні КНП ВОР «Клінічний Центр інфекційних хвороб» та отримували лікування препаратами бамланівімаб та етесевімаб за наступною схемою: 20 мл бамланівімабу (1 флакон), 40 мл етесевімабу (2 флакони) та 200

мл фізіологічного розчину змішувалися у мішку для інфузій з подальшим внутрішньовенним введенням. Мінімальний час інфузії складав 60 хвилин. Супутнє лікування (антиагреганти, жарознижувальні зікарські засоби, за необхідності гормональну терапію, гіпотензивні препарати, лікування цукрового діабету) пацієнти отримували відповідно до протоколу лікування в період вересень-грудень 2021 року. Метою було проаналізувати використання препаратів моноклональних антитіл у пацієнтів з COVID-19.

Препарати бамланівімаб та етесевімаб були включені до протоколу лікування COVID-19. Під час госпіталізації пацієнтами була заповнена Інформована згода на проведення діагностики, лікування згідно із клінічним протоколом медичної допомоги COVID-19, затверджена Наказом МОЗ України від 02.04.20р. № 762 «Про затвердження протоколу Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» та згоду на обробку персональних даних.

Критерії включення були наступні: підтверджений випадок COVID-19, звернення до п'ятого дня від початку захворювання, наявність хоча б одного з факторів підвищеного ризику прогресування до тяжкого перебігу COVID-19: старший вік (вік  $\geq 65$  років); надмірна вага (дорослі з  $IMT > 25$  кг/м<sup>2</sup>); вагітність; хронічна хвороба нирок; цукровий діабет; вторинний імунодефіцит уточнений (імуносупресивна терапія); первинні імунодефіцити; серцево-судинні захворювання (включаючи вроджені вади серця) або гіпертонію; хронічні захворювання легень (наприклад, хронічна обструктивна хвороба легень, астма (від помірної до тяжкої), інтерстиціальна хвороба легень, муковісцидоз та легенева гіпертензія); серповидноклітинна анемія; стани, обумовлені порушенням розвитку нервової системи (наприклад, церебральний параліч) або інші стани, що вважаються складними (наприклад, генетичні або метаболічні синдроми та тяжкі вроджені аномалії); наявність медичної технологічної залежності (наприклад, трахеостомія, гастростомія або вентиляція з позитивним тиском (не пов'язана з COVID-19)).

Загальний стан пацієнтів досліджуваної групи під час госпіталізації був середнього ступеня важкості. Рівень сатурації без кисню становив від 89 і вище. Відповідно до результатів ультразвукового дослідження ураження легень у пацієнтів на момент госпіталізації було легкого, середнього та важкого ступеня важкості.

Серед 50 пацієнтів чоловіки склали – 27, жінки - 23. Пацієнти різних вікових категорій: наймолодшому пацієнту – 18 років, найстаршому – 84 роки. Відповідно до протоколу лікування препарати були призначені до 5 дня захворювання, що встановлювалося шляхом збору анамнезу захворювання, тобто від початку появи скарг: на другий день – 4 пацієнтам (8%), на третій день – 15 пацієнтам (30%), на четвертий день – 20 пацієнтам (40%), на п'ятий день – 11 пацієнтам (22%).

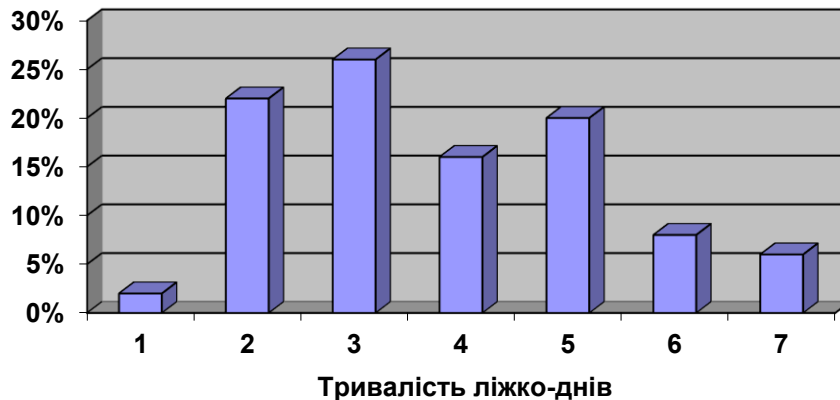
У двох пацієнтів досліджуваної групи, що складає 4% від загальної кількості, була зафіксована побічна дія – нестримне блювання, тремор рук одразу після завершення введення препаратів.

У досліджуваній групі 70% пацієнтів відчули покращення загального стану протягом дванадцяти годин після введення препаратів, у 20% пацієнтів

покращення настало на другу добу, у 10% пацієнтів загальний стан нормалізувався протягом трьох діб.

Через 6-7 годин після введення препаратів бамланівімаб та етесевімаб у 40% пацієнтів відмічалася однократне підвищення температури, що корегувалося введенням ін'єкційного парацетамолу.

Тривалість ліжко-днів після отриманого лікування наступна: 1 ліжко-день – 1 пацієнт (2%), 2 ліжко-дні – 11 пацієнтів (22%), 3 ліжко-дні – 13 пацієнтів (26%), 4 ліжко-дні – 8 пацієнтів (16%), 5 ліжко-днів – 10 пацієнтів (20%), 6 ліжко-днів – 4 пацієнта (8%), 7 ліжко-днів – 3 пацієнта (6%). Діаграма 1.



Діаграма 1. Аналіз тривалості ліжко-днів



Діаграма 2. Залежність тривалості госпіталізації від дня призначення моноклональних антитіл

Серед пацієнтів, яким бамланівімаб та етесевімаб було призначено на другий день захворювання 50% виписані на другий день після проведеного лікування, на 3 і 4 день по 25%.

Серед пацієнтів, яким лікування було проведено на третій день захворювання 13,33% пацієнтів були виписані на другий день після проведеного лікування, 40% виписані на третій день, 13,33% пацієнтів на четвертий день, 20% на п'ятий день, по 6,67% на шостий та сьомий дні відповідно.

Серед пацієнтів, яким бамланівімаб та етесевімаб були призначені на четвертий день захворювання: 5% виписані в перший день, по 20% на другий та третій день, 25% на четвертий день та 30% на п'ятий день.

Серед пацієнтів, які отримали лікування моноклональними антитілами на п'ятий день захворювання розподіл за тривалістю перебування на стаціонарному лікуванні наступний: 27,27% пацієнтів – 2 дні перебування на стаціонарному лікуванні, 18,18% пацієнтів - 3 дні стаціонарного лікування, 9,1% пацієнтів - проведено 5 ліжко-днів, 27,27% пацієнтів – 6 днів стаціонарного лікування, 18,18% - 7 ліжко-днів. Діаграма 2. Таблиця 1.

Як такої контрольної групи пацієнтів не передбачали, можливо це буде наступним етапом дослідження.

Таблиця 1

#### Залежність тривалості госпіталізації від терміну захворювання.

	1 л/д	2 л/д	3 л/д	4 л/д	5 л/д	6 л/д	7 л/д
2-й день захв.		50%	25%	25%			
3-й день захв.		13,33%	40%	13,33%	20%	6,67%	6,67%
4-й день захв.	5%	20%	20%	25%	30%		
5-й день захв.		27,27%	18,18%		9,1%	27,27%	18,18%

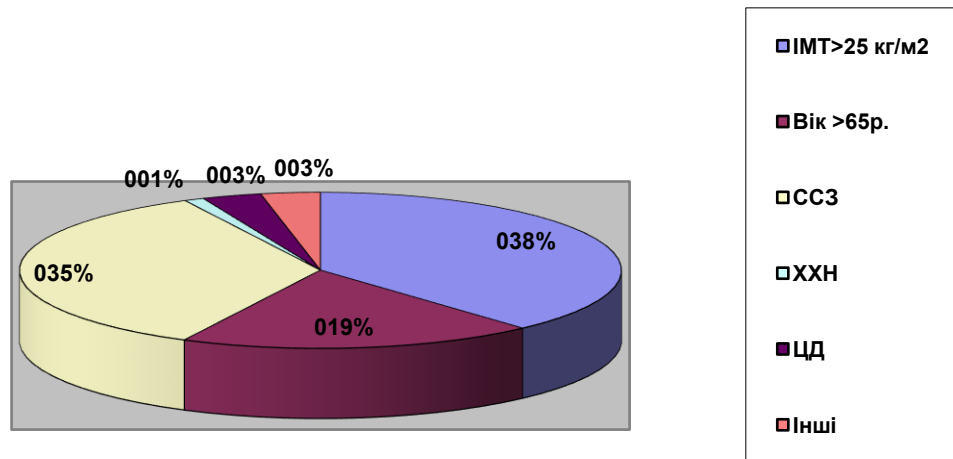
Чим раніше розпочато лікування препаратами бамланівімаб та етесевімаб, тим менший термін перебування пацієнтів в стаціонарному відділенні. Виключення в досліджуваній групі становив 1 пацієнт, який поступив на четвертий день захворювання, термін госпіталізації склав один день, але потрібно зауважити, що це 18-річний юнак, який мав лише один фактор підвищеного ризику до прогресування COVID-19 - надмірна вага. Тобто, чим молодший вік, тим швидше організм відповідає на лікування.

У досліджуваній групі пацієнти мали наступні фактори підвищеного ризику прогресування до тяжкого COVID-19: надмірна вага (ІМТ>25 кг/м<sup>2</sup>) – 36 випадків, що складає 38,31% від загальної кількості; вік старше 65 років – 18 випадків (19,14%); серцево-судинні захворювання – 33 випадки (35,11%); хронічна хвороба нирок – 1 випадок (1,06%), цукровий діабет – 3 випадки (3,19%), інші стани (хронічні захворювання легень, прийом супресивної терапії) – 3 випадки (3,19%). Слід зазначити, що один пацієнт міг мати до 4 факторів одночасно. Таблиця 2. Діаграма 3.

Таблиця 2

#### Розподіл пацієнтів за факторами підвищеного ризику прогресування до тяжкого COVID-19 у досліджуваній групі

	ІМТ>25 кг/м <sup>2</sup>		Вік >65р.		ССЗ		ХХН		ЦД		Інші стани	
К-сть випадків/ відсоток	36	38,31	18	19,14	33	35,11	1	1,06	3	3,19	3	3,19



Діаграма 3. Відсоткове співвідношення наявних факторів підвищеного ризику прогресування до тяжкого COVID-19 у досліджуваній групі.

### Висновки.

На основі проведеного ретроспективного аналізу медичних карт стаціонарних хворих можна зробити наступні висновки:

1. Тривалість перебування в стаціонарі пацієнтів з Covid-19 тим менша, чим раніше розпочато лікування моноклональними антитілами, так як вони блокують проникнення SARS-CoV-2 у клітини-мішені та попереджують подальше прогресування захворювання.

2. У досліджуваній групі 70% пацієнтів відчували покращення загального стану протягом дванадцяти годин після введення препаратів, у 20% пацієнтів покращення настало на другу добу, у 10% пацієнтів загальний стан нормалізувався протягом трьох діб.

3. Побічна дія у вигляді нестримного блювання відмічалася у 4% пацієнтів досліджуваної групи, що за частотою виникнення побічних дій дозволяє віднести її до частих (складають від 1% до 10% випадків).

4. У 40% пацієнтів відмічався однократне підвищення температури через 6-7 годин після введення препаратів бамланівімаб та етесевімаб, що корегувалося введенням ін'єкційного парацетамолу

5. Жоден пацієнт з досліджуваної групи не звернувся повторно за медичною допомогою з приводу рецидиву захворювання COVID-19 до даного часу.

### Список використаних джерел:

- [1] Wong, A.C., Li, X., Lau, S.K., & Woo, P.C. (2019). Global epidemiology of bat coronaviruses. *Viruses*, 11 (2), 174
- [2] Андрейчин М. А. COVID-19: епідеміологія, клініка, діагностика, лікування та профілактика / М. А. Андрейчин, Н. А. Ничик, Н. Г. Завіднюк, Я. І. Йосик, І. С. Іщук, О. Л. Івахів // Інфекційні хвороби. - 2020. - № 2. - С. 41-55. - Вилучено з: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/InfKhvor\\_2020\\_2\\_8](http://nbuv.gov.ua/UJRN/InfKhvor_2020_2_8).
- [3] Спалах атипичної пневмонії в 2002–2004 роках - 2002–2004 SARS. Електронний ресурс. Вилучено з: [https://ru.abcdef.wiki/wiki/2002%E2%80%932004\\_SARS\\_outbreak#Outbreak\\_by\\_country\\_and\\_territory](https://ru.abcdef.wiki/wiki/2002%E2%80%932004_SARS_outbreak#Outbreak_by_country_and_territory)

- [4] Атипова пневмонія (SARS): збудник, симптоми, лікування. Електронний ресурс. Вилучено з: <https://ria.ru/20090415/168210705.html>
- [5] Novel coronavirus infection in the United Kingdom. 23 September 2012 Електронний ресурс. Режим доступу: [https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2012\\_09\\_23-en](https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2012_09_23-en).
- [6] WHO recommends continuation of strong disease control measures to bring MERS-CoV outbreak in Republic of Korea to an end. News release. MANILA, 13 June 2015. Електронний ресурс. Вилучено з: <https://www.who.int/westernpacific/news/item/13-06-2015-who-recommends-continuation-of-strong-disease-control-measures-to-bring-mers-cov-outbreak-in-republic-of-korea-to-an-end>
- [7] Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) - United Arab Emirates. Електронний ресурс. Вилучено з: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2021-DON314>.
- [8] Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – Saudi Arabia. Електронний ресурс. Вилучено з: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2021-DON333>.
- [9] Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Summary of Current Situation, Literature Update and Risk Assessment. 7 July 2015
- [10] Frequently Asked Questions on Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). Всесвітня організація охорони здоров'я. 09.05.2014. Електронний ресурс. Вилучено з: [http://www.who.int/csr/disease/coronavirus\\_infections/faq/en/](http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/faq/en/)
- [11] Jaffar A. Al-Tawfiq, Philippe Gautret. Asymptomatic Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection: Extent and implications for infection control: A systematic review. *Travel Medicine and Infectious Disease* Volume 27, January–February 2019, Pages 27-32. Електронний ресурс. Вилучено з: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7110966/>
- [12] John Otrompke. Investigating treatment strategies for the Middle East respiratory syndrome coronavirus *The Pharmaceutical Journal*, 20 OCT 2014. Електронний ресурс. Вилучено з: <https://pharmaceutical-journal.com/article/feature/investigating-treatment-strategies-for-the-middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus>.
- [13] Park S. E. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19) / S. E. Park // *Clinical and Experimental Pediatrics*. – 2020. – Vol. 4, N 63. – P. 119. Електронний ресурс. Вилучено з: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7170784/>
- [14] RECOVERY Collaborative Group (2020) Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*, Oct 5. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32013-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32013-4).
- [15] Хиць А.Р. Негативні результати застосування комбінації лопінавір-ритонавір у пацієнтів із COVID-19: результати дослідження RECOVERY Редакція журналу «Український медичний часопис» 16.10.2020. Електронний ресурс. Вилучено з: <https://www.umj.com.ua/article/190690/negativni-rezultati-zastosuvannya-kombinatsiyi-lopinavir-ritonavir-u-patsiyentiv-iz-covid-19-rezultati-doslidzhennya-recover>
- [16] Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E. et al. (2020) Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *NEJM*, Oct. 8.
- [17] Хиць А.Р. Ефективність застосування ремдесивіру при COVID-19 Редакція журналу «Український медичний часопис» 12.10.2020. Електронний ресурс. Вилучено з: <https://www.umj.com.ua/article/190262/efektivnist-zastosuvannya-remdeseviru-pri-covid-19>.
- [18] Наказ МОЗ України від 17.09.2020 р. № 2122 «Про внесення змін до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)».



- [19] Хиць А.Р. COVID-19: спростована ефективність антибіотикотерапії . Редакція журналу «Український медичний часопис» 22.02.2021. Електронний ресурс. Вилучено з: <https://www.umj.com.ua/article/199629/covid-19-sprostovana-efektivnist-antibiotikoterapiyi>
- [20] Chen P., Nirula A., Heller B. et al. (2020) SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. NEJM, Oct. 28. DOI: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2029849>
- [21] Хиць А.Р. Ефективність застосування моноклональних антитіл при COVID-19 . Редакція журналу «Український медичний часопис» 06.11.2020. Електронний ресурс. Вилучено з: <https://www.umj.com.ua/article/192534/efektivnist-zastosuvannya-monoklonalnih-antitil-pri-covid-19>
- [22] Електронний ресурс. Вилучено з: <https://moz.gov.ua/article/news/innovacijni-liki-prjamoi-dii-na-koronavirus-vzhe-v-regionah>
- [23] ПРОТОКОЛ «НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)», затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України 02 квітня 2020 року № 762 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 20 вересня 2021 року № 1979.
- [24] Електронний ресурс. Вилучено з: <https://compendium.com.ua/uk/akt/66/804407/bamlanivimabum/>
- [25] Електронний ресурс. Вилучено з: <https://censor.net/ua/n3289595>