

Ризики застосування вимірювань результатів за шкалою часу до події та порядковими шкалами в клінічних дослідженнях COVID-19

М.В. Яценко

ТОВ «Фармаксі», м. Київ, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

ОБҐРУНТУВАННЯ. У статті представлено результати літературного пошуку й аналізу кінцевих точок інтервенційних клінічних досліджень фази III-IV, що стосуються лікування госпіталізованих пацієнтів із коронавірусною хворобою (COVID-19) та її профілактики.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Серед 102 знайдених випробувань порядкові шкали було використано в 60 дослідженнях, показник часу до події – в 54, обидві шкали – в 49. Кінцеві точки від часу до події стосувалися головним чином тривалості перебування в стаціонарі / відділенні реанімації, припинення кисневої терапії та клінічного покращення, стандартизованого за порядковими шкалами. При цьому раннє припинення кисневої терапії та рання виписка створюють ризики для біометричного виміру дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Статистичні розрахунки показали зв'язок кількості нових випадків госпіталізації пацієнтів із COVID-19 на добу від відсотка вільних ліжок, а не тільки від кількості нових випадків коронавірусної інфекції загалом, кількості летальних випадків і кількості осіб, що одужали від COVID-19, на добу в різних регіонах України. Це може свідчити про те, що ресурсне забезпечення й організаційні аспекти впливають на госпіталізацію хворих на COVID-19.

ВИСНОВКИ. Щоб переконатися, що виписка або припинення кисневої терапії були зумовлені виключно позитивним клінічним результатом, варто збирати дані про зміну кількості ліжок, доступ до запасів кисню, а також дані для визначення бажаного клінічного результату (температура тіла, насичення киснем, тяжкість симптомів тощо). Збір даних про біомаркери рекомендується здійснювати після виписки, якщо це можливо.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: коронавірусна хвороба, інтервенційні дослідження, госпіталізація, час до настання події, порядкова шкала.

Risks of using pre-event time scale and ordinal scale measurements in COVID-19 clinical trials

M.V. Yashchenko

Pharmaxi LLC, Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none

BACKGROUND. The article shows the results of literature search and analysis of endpoints of interventional clinical trials of phase III-IV of the treatment of hospitalized patients with coronavirus disease (COVID-19) and of its prevention.

MATERIALS AND METHODS. Among 102 trials found, ordinal scales were used in 60 trials, time-to-event outcome measures were used in 54 trials, both scales – in 49 trials. Time-to-event endpoints were related to hospitalization/intensive care unit term, discontinuation of oxygen therapy, and clinical improvement standardized on ordinal scales. At the same time, the early discontinuation of oxygen therapy and the early discharge create risks to the biometric measurement.

RESULTS AND DISCUSSION. Statistical calculations showed the association of the number of new COVID-19 hospital admissions per day with the percentage of free beds, but not only with the number of new coronavirus infection cases in general, the number of deaths and the number of people recovering from COVID-19 per day in different regions of Ukraine. These results may indicate that resource-dependence and organizational aspects affect the hospitalization of patients with COVID-19.

CONCLUSIONS. Therefore, to ensure that the discharge or discontinuation of oxygen therapy was due solely to a positive clinical outcome, data on changes of number of beds, access to oxygen supplies as well as data relevant to determination of the desired clinical outcome (body temperature, oxygen saturation, severity of symptoms, etc.) should be collected. It is recommended to collect biomarker data after discharge, if possible.

KEY WORDS: coronavirus disease, interventional trials, hospitalization, time-to-event, ordinal scale.

Риски применения измерений результатов по шкале времени до события и порядковым шкалам в клинических исследованиях COVID-19

М.В. Яценко

ООО «Фармакси», г. Киев, Украина

Конфликт интересов: отсутствует

ОБОСНОВАНИЕ. В статье представлены результаты литературного поиска и анализа конечных точек интервенционных клинических исследований фазы III-IV, касающихся лечения госпитализированных пациентов с коронавирусной болезнью (COVID-19) и ее профилактики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Среди 102 найденных исследований порядковые шкалы были использованы в 60 исследованиях, показатель времени до события – в 54, обе шкалы – в 49. Конечные точки от времени до события касались главным образом продолжительности пребывания в стационаре / отделении реанимации, прекращения кислородной терапии и клинического улучшения, стандартизированного по порядковым шкалам. При этом раннее прекращение кислородной терапии и ранняя выписка создают риски для биометрического измерения исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Статистические расчеты показали связь количества новых случаев госпитализации пациентов с COVID-19 в сутки от процента свободных коек, а не только от количества новых случаев коронавирусной инфекции в целом, количества летальных исходов и количества лиц, выздоровевших от COVID-19, в сутки в разных регионах Украины. Это может свидетельствовать о том, что ресурсное обеспечение и организационные аспекты влияют на госпитализацию больных COVID-19.

ВЫВОДЫ. Чтобы убедиться, что выписка или прекращение кислородной терапии были обусловлены исключительно положительным клиническим результатом, следует собирать данные об изменении количества коек, о доступе к запасам кислорода, а также данные для определения желаемого клинического результата (температура тела, насыщение кислородом, тяжесть симптомов и т. п.). Сбор данных о биомаркерах рекомендуется проводить после выписки, если это возможно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коронавирусная болезнь, интервенционные испытания, госпитализация, время до события, порядковая шкала.

Вступ

Кандидаты в препараты для лікування чи профілактики коронавірусної хвороби (COVID-19) пропонують або експерти [1], або штучний інтелект [2]. Процес відбору препаратів призначений для видалення «відбитків пальців», які схожі на агенти, націлені на вірус SARS-CoV-2, або на зв'язки патофізіологічних процесів COVID-19, зокрема на біомаркери запалення. Щоб переконатися в ефективності та безпечності таких методів лікування в людей, зміна обраних біомаркерів зазвичай доповнюється клінічними результатами [2].

Отже, незважаючи на терміновість розроблення та низку технологічних рішень для прогнозування ефективності лікарського засобу без участі людей у дослідженні, клінічні випробування є невід'ємним етапом для дозволу на клінічне застосування методу лікування та профілактики COVID-19.

Матеріали та методи

Було здійснено літературний пошук на clinicaltrials.gov і сайті Державного експертного центру МОЗ України й аналіз інтервенційних клінічних досліджень фази III-IV, що стосуються лікування та профілактики госпіталізованих пацієнтів із COVID-19. Аналіз був спрямований на кінцеві точки дослідження та методи вивчення.

Також було проведено пошук джерел щодо використання зовнішніх даних для клінічних досліджень, даних щодо забезпеченості ліжками, котрі перебувають у вільному

доступі на порталі РНБО «Система охорони здоров'я України» [3], в тому числі зі штучною вентиляцією легень й екстракорпоральною мембранною оксигенацією, щоденних звітів про ситуацію від Центру громадського здоров'я [4], що містять докладний опис епідеміологічної ситуації, та даних щодо кількості нових випадків COVID-19, летальних випадків і кількості осіб, що одужали, на добу, з 6 листопада по 5 грудня 2021 р. [5].

Дослідження залежності кількості нових випадків госпіталізації пацієнтів із COVID-19 на добу від таких чинників, як відсоток вільних ліжок у медичних закладах, кількість нових випадків COVID-19 на добу загалом, кількість летальних випадків унаслідок COVID-19 на добу, кількість осіб, що одужали від COVID-19, на добу, проводилося з допомогою багаточинного лінійного регресійного аналізу.

Результати та їх обговорення

Пошук літератури інтервенційних випробувань фази III-IV щодо лікування та профілактики COVID-19 в умовах стаціонара, зареєстрованих на clinicaltrials.gov, було здійснено 7 грудня 2021 р. Було знайдено 1032 випробування [6], з яких 102 були госпітальними [7] (пошук проводився за словами *in hospitalized patients/subjects*).

Порядкові шкали були використані як показники в 60 дослідженнях (пошук проводився за *outcome measure: ordinal*) [8]. У 54 випробуваннях було прийнято вимірювання результатів від часу до події (пошук проводився за *outcome*

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

measure: time to) [9]. Як шкали часу до події, так і порядковий шкали використовували 49 зі 102 випробувань [10].

Станом на 07.12.2021 на сайті Державного експертного центру МОЗ з інформацією щодо клінічних випробувань [11] в Україні було згадано 49 клінічних випробувань профілю «COVID-19 / інфекційні хвороби», переважно III фази та багатоцентрові, серед яких 39 було схвалено до проведення.

Кінцеві точки від часу до події стосувалися головним чином тривалості перебування в стаціонарі / відділенні реанімації, припинення кисневої терапії та клінічного покращення, стандартизованого за порядковими шкалами (насамперед порядкова шкала Всесвітньої організації охорони здоров'я для клінічного покращення з огляду на кисневу терапію, стан госпіталізації/виписки й ідентифікації вірусів). Також більшість знайдених досліджень використовували повторний забір біологічних матеріалів для визначення біомаркерів, що може використовуватися для підтвердження ефективності при патогенетичному лікуванні.

Отже, використання таких кінцевих точок є визнаною сучасною практикою. При цьому через характер кризи COVID-19 із надзвичайним попитом на стаціонарні медичні послуги обґрунтованість цих заходів слід ретельно перевіряти, переважно якщо проведення випробування планується в умовах із середніми та низькими ресурсами.

Зважаючи на результати проведених статистичних розрахунків, загалом в Україні встановлено статистично значущий зв'язок кількості летальних випадків унаслідок COVID-19 на добу з кількістю нових випадків госпіталізації на добу (збільшення кількості летальних випадків унаслідок COVID-19 на добу на 1 випадок пов'язано зі збільшенням випадків госпіталізації на добу на 3,982; $p=0,000$) і не виявлено статистично значущого впливу відсотка вільних ліжок у медичних закладах (збільшення вільних ліжок на 1 % пов'язано зі зменшенням випадків госпіталізації на добу на 12,397; $p=0,460$), кількості нових випадків COVID-19 на добу (збільшення кількості нових випадків COVID-19 на добу на 1 випадок пов'язано зі збільшенням випадків госпіталізації на добу на 0,054; $p=0,065$) і кількості осіб, що одужали від COVID-19, на добу (збільшення кількості осіб, що одужали від COVID-19, на добу на 1 особу пов'язано зі зменшенням випадків госпіталізації на добу на 0,004; $p=0,869$) на кількість нових випадків госпіталізації на добу.

При цьому в Україні офіційно діє регіональна стратифікація карантинних заходів – адаптивний карантин [12], що підтверджує неоднорідність регіонів за епідеміологічною ситуацією та ресурсним становищем. Тому було проведено додаткові розрахунки за регіонами.

Згідно з результатами аналізу за регіонами статистично значущий вплив відсотка вільних ліжок на кількість нових випадків госпіталізації на добу відзначався в таких областях: Вінницька ($p=0,040$), Донецька ($p=0,000$), Житомирська ($p=0,007$), Закарпатська ($p=0,045$), Запорізька ($p=0,002$), Київська ($p=0,007$), Луганська ($p=0,006$), м. Київ ($p=0,000$), Херсонська ($p=0,001$), Черкаська ($p=0,030$), Чернівецька ($p=0,019$), Чернігівська ($p=0,002$). У всіх наведених областях, окрім Чернівецької, при збільшенні відсотка вільних ліжок спостерігалось зменшення кількості нових випадків госпіталізації на добу. При цьому спостерігалось збільшення вільних місць для госпіталізації за рахунок збільшення ліжкового фонду.

Статистично значущий вплив кількості нових випадків COVID-19 на добу на кількість нових випадків госпіталізації на добу спостерігався у Вінницькій ($p=0,008$), Донецькій ($p=0,004$), Волинській ($p=0,005$), Дніпропетровській ($p=0,000$), Житомирській ($p=0,047$), Київській ($p=0,007$), Луганській ($p=0,001$), Львівській ($p=0,000$), Одеській ($p=0,009$), Полтавській ($p=0,008$), Рівненській ($p=0,000$), Тернопільській ($p=0,034$), Харківській ($p=0,022$), Херсонській ($p=0,017$), Хмельницькій ($p=0,022$), Черкаській ($p=0,000$), Чернівецькій ($p=0,000$) областях. Кількість нових випадків госпіталізації пацієнтів із коронавірусною інфекцією збільшувалася при збільшенні загальної кількості нових випадків COVID-19 на добу в усіх цих областях.

Кількість летальних випадків унаслідок COVID-19 на добу статистично значущо впливала на кількість нових випадків госпіталізації на добу у Волинській ($p=0,039$), Дніпропетровській ($p=0,010$), Житомирській ($p=0,012$), Закарпатській ($p=0,008$), Львівській ($p=0,010$), Миколаївській ($p=0,000$), Полтавській ($p=0,000$), Сумській ($p=0,007$), Тернопільській ($p=0,048$), Херсонській ($p=0,011$), Хмельницькій ($p=0,000$) областях. У всіх наведених областях, окрім Дніпропетровської, при збільшенні кількості летальних випадків унаслідок COVID-19 на добу спостерігалось збільшення кількості нових випадків госпіталізації на добу. Збільшення кількості летальних випадків на тлі збільшення кількості випадків госпіталізації може призводити до того, що ліжка, звільнені через летальні випадки, заповнюються новими пацієнтами достатньо швидко для того, щоб певне ліжко не було зареєстроване як вільне в певному лікувальному закладі протягом доби.

Кількість осіб, що одужали від COVID-19, на добу статистично значущо впливала на кількість нових випадків госпіталізації на добу у Вінницькій ($p=0,027$), Житомирській ($p=0,000$), Івано-Франківській ($p=0,005$), Кіровоградській ($p=0,042$), Сумській ($p=0,003$), Тернопільській ($p=0,000$), Херсонській ($p=0,045$) і Чернігівській ($p=0,049$) областях. Кількість нових випадків госпіталізації пацієнтів із коронавірусною інфекцією збільшувалася при збільшенні кількості осіб, що одужали від COVID-19, на добу в усіх цих областях. Збільшення кількості завершених випадків на тлі збільшення кількості випадків госпіталізації також може призводити до того, що ліжка, звільнені при завершених випадках COVID-19, можуть заповнюватися новими пацієнтами достатньо швидко для того, щоб певне ліжко не було зареєстроване як вільне в певному лікувальному закладі протягом доби.

Висновки

Незважаючи на терміновість розроблення та низку технологічних рішень для прогнозування ефективності засобу без участі людей, клінічні випробування є невід'ємним етапом для дозволу на клінічне застосування методу лікування та профілактики коронавірусної інфекції.

Використання критеріїв ефективності, що оцінюють за показником часу до настання події та з допомогою порядкових шкал клінічних наслідків, є визнаною сучасною практикою.

Раннє припинення кисневої терапії та рання виписка створюють ризики для біометричного виміру дослідження не лише через викривлення результатів дослідження,

■ ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

а й через загрозу для збору даних про цільові біомаркери (оскільки збір зразків припиняється після виписки особи).

Запропоновані рішення стосуються планування збору даних у таких умовах і включення зовнішніх даних у статистичний аналіз, щоби зменшити ризик помилкових результатів дослідження. У результаті проведених статистичних розрахунків було виявлено залежність кількості нових випадків госпіталізації пацієнтів із COVID-19 на добу від відсотка вільних ліжок, а також кількості нових випадків коронавірусної інфекції на добу, кількості летальних випадків унаслідок COVID-19 на добу та кількості осіб, що одужали від COVID-19, на добу в різних регіонах України. Це може свідчити про те, що ресурсне забезпечення й організаційні аспекти впливають на госпіталізацію хворих на COVID-19.

Щоб переконатися, що виписка або припинення кисневої терапії були зумовлені виключно позитивним клінічним результатом, дані про зміну ліжок і доступ до запасів кисню варто збирати з місць дослідження.

Також, якщо можливо, бажано включити всі дані, що стосуються визначення бажаного клінічного результату (температура тіла, насичення киснем, тяжкість симптомів тощо), до інструменту збору даних.

Щоб уникнути викривлення через неповну інформацію під час аналізу поздовжніх даних про біомаркери, рекомендується збирати дані після виписки, коли це практично можливо.

Загалом тема впливу ресурсів на визначення клінічного наслідку в пацієнта в системах охорони здоров'я з низьким або середнім ресурсним забезпеченням потребує додаткових досліджень.

Література

- World Health Organization. R&D Blueprint COVID-19 Experimental Treatments. Available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/covid-classification-of-treatment-types-rev.pdf?sfvrsn=4993af-d6_1&download=true.
- Wang L., Zhang Y., Dongguang W., Tong X., Liu T., Zhang S., et al. Artificial intelligence for COVID-19: a systematic review. *Front. Med.* 2021 Sep; 1457. doi: 10.3389/fmed.2021.704256.
- РНБО «Система охорони здоров'я України». Ліжковий фонд та госпіталізація [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://health-security.rnbo.gov.ua>.
- Центр громадського здоров'я. COVID-19 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://cloud.phc.org.ua/index.php/s/72wx7jNnrBx492>.
- Міністерство охорони здоров'я України. Аналітичні панелі та відкриті дані [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://covid19.gov.ua/analitichni-paneli-dashbord>.
- Пошук на clinicaltrials.gov від 07.12.2021: Interventional Studies, COVID-19, Phase 3, 4. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=&type=Intr&rstl=&age_v=&gndr=&intr=&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&phase=2&phase=3&rsub=&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&rfpd_s=&rfpd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=.
- Пошук на clinicaltrials.gov від 07.12.2021: Interventional Studies, COVID-19, Phase 3, 4, in hospitalized patients/subjects. Перелік результатів пошуку: NCT04429867, NCT05009732, NCT04669015, NCT04404361, NCT04372186, NCT04409262, NCT04608201, NCT04590586, NCT04392531, NCT04366960, NCT04675086, NCT04469114, NCT04345692, NCT04997551, NCT04434248, NCT04672564, NCT04542694, NCT04460183, NCT04408235, NCT04836780, NCT04315948, NCT04970719, NCT04510038, NCT04280705, NCT04338906, NCT04351152, NCT04644185, NCT04362176, NCT04542213, NCT04575584, NCT04871646, NCT04335786, NCT04575064, NCT04359615, NCT04359316, NCT04350684, NCT04350671, NCT04439071, NCT04586153, NCT04838821, NCT04978259, NCT04370262, NCT04492475, NCT04401579, NCT04640168, NCT05014373, NCT04505774, NCT04391127, NCT04952350, NCT04350320, NCT04894266, NCT04724629, NCT04252664, NCT04708158, NCT04539873, NCT04360824, NCT04341038, NCT044257656, NCT04381377, NCT04315298, NCT04355052, NCT04356937, NCT04433949, NCT04388410, NCT04421027, NCT04472728, NCT04707534, NCT04636086, NCT04924660, NCT04577534, NCT04355026, NCT04320615, NCT04726098, NCT04350593, NCT04335032, NCT05074420, NCT04723563, NCT04317040, NCT04948203, NCT04730856, NCT04401150, NCT04370223, NCT04382625, NCT04472611, NCT04362085, NCT04655586, NCT05040724, NCT04445623, NCT04808895, NCT04873414, NCT04964583, NCT04342182, NCT04373707, NCT04372589, NCT04403100, NCT04558125, NCT04747158, NCT04321616, NCT04444700, NCT05084911, NCT04461379, NCT04826822.
- Пошук на clinicaltrials.gov від 07.12.2021: Interventional Studies, COVID-19, Phase 3, 4, in hospitalized patients/subjects, outcome measure: ordinal. Перелік результатів пошуку: NCT04460183, NCT04575064, NCT04492475, NCT04894266, NCT04315948, NCT04372186, NCT04362176, NCT04590586, NCT04280705, NCT04469114, NCT04724629, NCT04970719, NCT04640168, NCT04315298, NCT04381377, NCT04542694, NCT05009732, NCT04320615, NCT04836780, NCT04401579, NCT04356937, NCT04345692, NCT04350320, NCT04257656, NCT04707534, NCT04359615, NCT04359316, NCT04350684, NCT04350671, NCT04708158, NCT04871646, NCT04351152, NCT04434248, NCT04672564, NCT04388410, NCT04409262, NCT04586153, NCT04317040, NCT04577534, NCT04655586, NCT04472611, NCT04978259, NCT04675086, NCT04838821, NCT04575584, NCT04558125, NCT04338906, NCT04505774, NCT04924660, NCT04726098, NCT05074420, NCT04370262, NCT04335032, NCT04952350, NCT04372589, NCT04433949, NCT04636086, NCT04421027, NCT04873414, NCT04826822.
- Пошук на clinicaltrials.gov від 07.12.2021: Interventional Studies, COVID-19, Phase 3, 4, in hospitalized patients/subjects, outcome measure: time to. Перелік результатів пошуку: NCT04280705, NCT04871646, NCT05009732, NCT04434248, NCT04590586, NCT04708158, NCT04257656, NCT04401579, NCT04542694, NCT04492475, NCT04359615, NCT04359316, NCT04350684, NCT04350671, NCT04391127, NCT04252664, NCT04341038, NCT04317040, NCT04644185, NCT04433949, NCT04350593, NCT04586153, NCT04575584, NCT04372186, NCT04350320, NCT04351152, NCT04672564, NCT04315298, NCT04460183, NCT04338906, NCT04421027, NCT04970719, NCT04575064, NCT04472728, NCT04381377, NCT04577534, NCT04640168, NCT04315948, NCT04362176, NCT04952350, NCT04370223, NCT04403100, NCT04724629, NCT04388410, NCT05074420, NCT04356937, NCT04873414, NCT05084911, NCT04826822.
- Пошук на clinicaltrials.gov від 07.12.2021: Interventional Studies, COVID-19, Phase 3, 4, in hospitalized patients/subjects, outcome measure: time to, ordinal. Перелік результатів пошуку: NCT04492475, NCT04280705, NCT04542694, NCT04401579, NCT04257656, NCT04640168,

DOI: 10.32902/2663-0338-2021-4-32-37

References

- World Health Organization. R&D Blueprint COVID-19 Experimental Treatments. Available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/covid-classification-of-treatment-types-rev.pdf?sfvrsn=4993af-d6_1&download=true.
- Wang L., Zhang Y., Dongguang W., Tong X., Liu T., Zhang S., et al. Artificial intelligence for COVID-19: a systematic review. *Front. Med.* 2021 Sep; 1457. doi: 10.3389/fmed.2021.704256.
- National Security and Defense Council "Health Care System of Ukraine". Bed stock and hospitalization. Available at: <https://health-security.rnbo.gov.ua>.
- Public Health Center. COVID-19. Available at: <https://cloud.phc.org.ua/index.php/s/72wx7jNnrBx492>.
- Ministry of Health of Ukraine. Analytical panels and open data. Available at: <https://covid19.gov.ua/analitichni-paneli-dashbord>.
- Search on clinicaltrials.gov from 07.12.2021: Interventional Studies, COVID-19, Phase 3, 4. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=&type=Intr&rstl=&age_v=&gndr=&intr=&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&phase=2&phase=3&rsub=&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&rfpd_s=&rfpd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=.
- Search on clinicaltrials.gov from 07.12.2021: Interventional Studies, COVID-19, Phase 3, 4, in hospitalized patients/subjects. List of search results: NCT04429867, NCT05009732, NCT04669015, NCT04404361, NCT04372186, NCT04409262, NCT04608201, NCT04590586, NCT04392531, NCT04366960, NCT04675086, NCT04469114, NCT04345692, NCT04997551, NCT04434248, NCT04672564, NCT04542694, NCT04460183, NCT04408235, NCT04836780, NCT04315948, NCT04970719, NCT04510038, NCT04280705, NCT04338906, NCT04351152, NCT04644185, NCT04362176, NCT04542213, NCT04575584, NCT04871646, NCT04335786, NCT04575064, NCT04359615, NCT04359316, NCT04350684, NCT04350671, NCT04439071, NCT04586153, NCT04838821, NCT04978259, NCT04370262, NCT04492475, NCT04401579, NCT04640168, NCT05014373, NCT04505774, NCT04391127, NCT04952350, NCT04350320, NCT04894266, NCT04724629, NCT04252664, NCT04708158, NCT04539873, NCT04360824, NCT04341038, NCT044257656, NCT04381377, NCT04315298, NCT04355052, NCT04356937, NCT04433949, NCT04388410, NCT04421027, NCT04472728, NCT04707534, NCT04636086, NCT04924660, NCT04577534, NCT04355026, NCT04320615, NCT04726098, NCT04350593, NCT04335032, NCT05074420, NCT04723563, NCT04317040, NCT04948203, NCT04730856, NCT04401150, NCT04370223, NCT04382625, NCT04472611, NCT04362085, NCT04655586, NCT05040724, NCT04445623, NCT04808895, NCT04873414, NCT04964583, NCT04342182, NCT04373707, NCT04372589, NCT04403100, NCT04558125, NCT04747158, NCT04321616, NCT04444700, NCT05084911, NCT04461379, NCT04826822.
- Search on clinicaltrials.gov from 07.12.2021: Interventional Studies, COVID-19, Phase 3, 4, in hospitalized patients/subjects, outcome measure: ordinal. List of search results: NCT04460183, NCT04575064, NCT04492475, NCT04894266, NCT04315948, NCT04372186, NCT04362176, NCT04590586, NCT04280705, NCT04469114, NCT04724629, NCT04970719, NCT04640168, NCT04315298, NCT04381377, NCT04542694, NCT05009732, NCT04320615, NCT04836780, NCT04401579, NCT04356937, NCT04345692, NCT04350320, NCT04257656, NCT04707534, NCT04359615, NCT04359316, NCT04350684, NCT04350671, NCT04708158, NCT04871646, NCT04351152, NCT04434248, NCT04672564, NCT04388410, NCT04409262, NCT04586153, NCT04317040, NCT04577534, NCT04655586, NCT04472611, NCT04978259, NCT04675086, NCT04838821, NCT04575584, NCT04558125, NCT04338906, NCT04505774, NCT04924660, NCT04726098, NCT05074420, NCT04370262, NCT04335032, NCT04952350, NCT04372589, NCT04433949, NCT04636086, NCT04421027, NCT04873414, NCT04826822.
- Search on clinicaltrials.gov from 07.12.2021: Interventional Studies, COVID-19, Phase 3, 4, in hospitalized patients/subjects, outcome measure: time to. List of search results: NCT04280705, NCT04871646, NCT05009732, NCT04434248, NCT04590586, NCT04708158, NCT04257656, NCT04401579, NCT04542694, NCT04492475, NCT04359615, NCT04359316, NCT04350684, NCT04350671, NCT04391127, NCT04252664, NCT04341038, NCT04317040, NCT04644185, NCT04433949, NCT04350593, NCT04586153, NCT04575584, NCT04372186, NCT04350320, NCT04351152, NCT04672564, NCT04315298, NCT04409262, NCT04655586, NCT04335786, NCT04510038, NCT04320615, NCT04460183, NCT04338906, NCT04421027, NCT04970719, NCT04575064, NCT04472728, NCT04381377, NCT04577534, NCT04640168, NCT04315948, NCT04362176, NCT04952350, NCT04370223, NCT04403100, NCT04724629, NCT04388410, NCT05074420, NCT04356937, NCT04873414, NCT05084911, NCT04826822.
- Search on clinicaltrials.gov from 07.12.2021: Interventional Studies, COVID-19, Phase 3, 4, in hospitalized patients/subjects, outcome measure: time to. List of search results: NCT04492475, NCT04280705, NCT04590586, NCT04542694, NCT04401579, NCT04257656, NCT04640168, NCT04871646, NCT04708158, NCT05009732, NCT04356937, NCT04970719, NCT04315298, NCT04359615, NCT04359316, NCT04350684, NCT04434248,

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

- NCT04871646, NCT04708158, NCT05009732, NCT04356937, NCT04970719, NCT04315298, NCT04359615, NCT04359316, NCT04350684, NCT04434248, NCT04350671, NCT04894266, NCT04372186, NCT04320615, NCT04317040, NCT04724629, NCT04409262, NCT04460183, NCT04575064, NCT04586153, NCT04381377, NCT04362176, NCT04655586, NCT04351152, NCT04315948, NCT04350320, NCT04672564, NCT04575584, NCT04388410, NCT04577534, NCT04433949, NCT04505774, NCT04335032, NCT04338906, NCT04675086, NCT04372589, NCT04838821, NCT04421027, NCT04636086, NCT05074420, NCT04873414, NCT04826822.
11. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. Інформація щодо клінічних випробувань «COVID-19 / інфекційні хвороби» в Україні [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://clinicaltrials.dec.gov.ua>.
 12. Верховна Рада України. Постанова Кабінету Міністрів України «Про встановлення карантину та запровадження обмежувальних протиепідемічних заходів з метою запобігання поширенню на території України гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2» від 9 грудня 2020 р. № 1236 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1236-2020-%D0%BF#Text>.
- NCT04894266, NCT04372186, NCT04320615, NCT04317040, NCT04724629, NCT04409262, NCT04460183, NCT04575064, NCT04586153, NCT04381377, NCT04362176, NCT04655586, NCT04351152, NCT04315948, NCT04350320, NCT04672564, NCT04575584, NCT04388410, NCT04577534, NCT04433949, NCT04505774, NCT04335032, NCT04338906, NCT04675086, NCT04372589, NCT04838821, NCT04421027, NCT04636086, NCT05074420, NCT04873414, NCT04826822.
11. State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine. Information on clinical trials "COVID-19 / Infectious Diseases" in Ukraine. Available at: <https://clinicaltrials.dec.gov.ua>.
 12. The Verkhovna Rada of Ukraine. Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine "On the establishment of quarantine and the introduction of restrictive anti-epidemic measures to prevent the spread of acute respiratory disease COVID-19 caused by coronavirus SARS-CoV-2" of December 9, 2020 № 1236. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1236-2020-%D0%BF#Text>.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Ященко Марія

Начальник відділу біометрії ТОВ «Фармаксі».

10А, вул. Академіка Філатова, Київ, 01042, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-6161-3527

Yashchenko Mariia

Head of Biometrics of the Pharmaxi LLC.

10A, Akademika Filatova st., Kyiv, 01042, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-6161-3527

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Ященко Марія

10А, вул. Академіка Філатова, Київ, 01042, Україна.

E-mail: yashchenko@pharmaxi.com.ua

DOI: [10.32902/2663-0338-2021-4-32-37](https://doi.org/10.32902/2663-0338-2021-4-32-37)