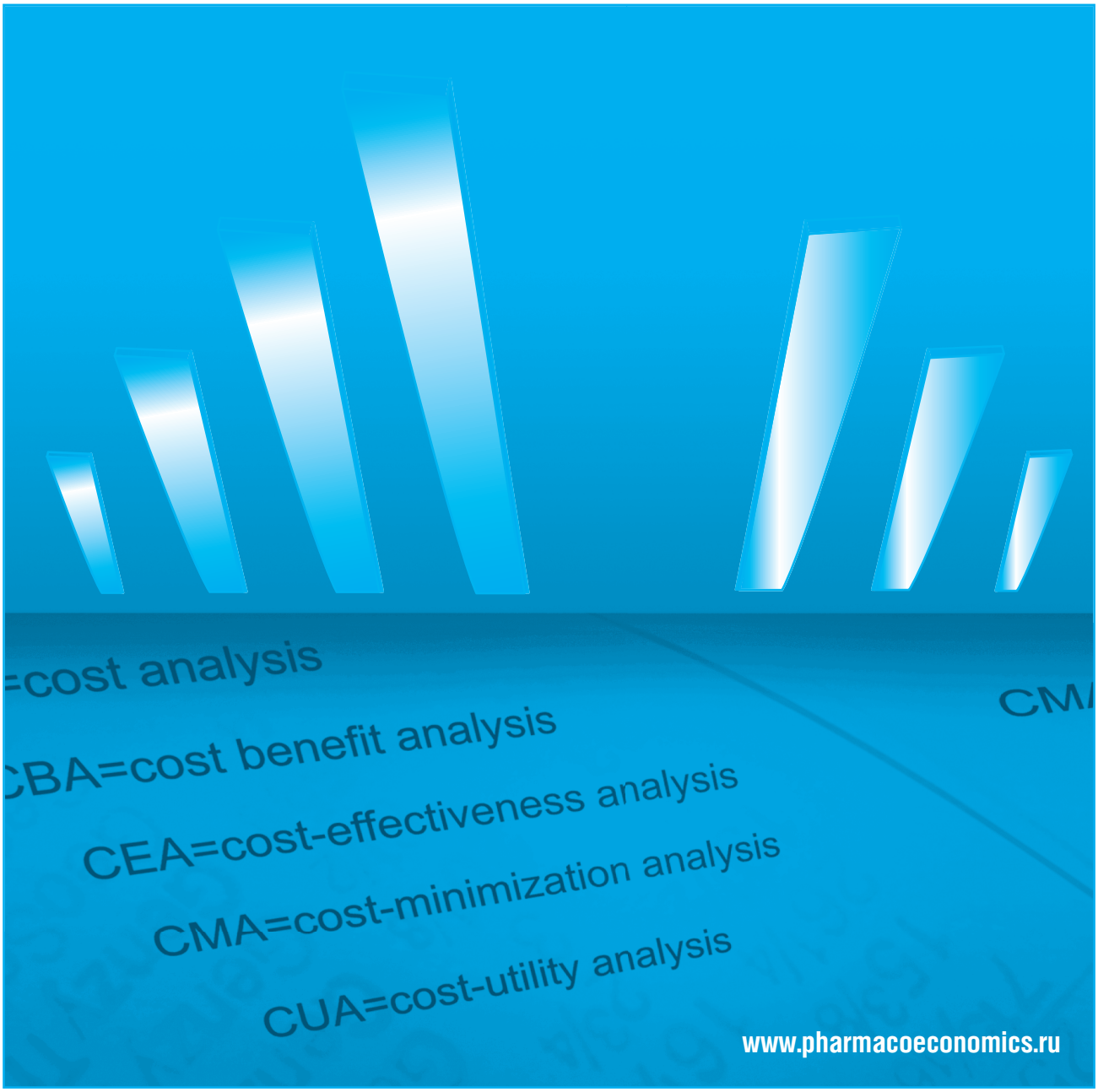
ISSN 2070-4909 (print)
ISSN 2070-4933 (online)

Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2021 Vol. 14 No. 1

№1

Том 14

2021

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

(cc) BY-NC-SA Check for updates

https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.060
ISSN 2070-4909 (print)
ISSN 2070-4933 (online)

Клиническая и экономическая составляющие использования дексаметазона и тоцилизумаба при лечении тяжелых состояний COVID-19

Жукова О.В.[1], Хохлов А.Л.[2]

[1] *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Нижний Новгород 603950, Россия)*

[2] *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Революционная, д. 5, Ярославль 150000, Россия)*

Для контактов: *Жукова Ольга Вячеславовна, e-mail: ov-zhukova@mail.ru*

РЕЗЮМЕ

Введение. Тяжелые формы COVID-19 сопряжены с развитием цитокинового шторма, который характеризуется повышенной секрецией провоспалительных цитокинов. Поэтому одной из ведущих стратегий лечения пациентов с тяжелыми формами COVID-19 является снижение концентрации провоспалительных цитокинов и нивелирование их действия на организм пациента.

Цель: сравнительный анализ клинической и экономической составляющих использования ингибитора ИЛ-6 тоцилизумаба и системного глюкокортикостероида дексаметазона в терапии тяжелых форм COVID-19 на основании данных литературы.

Материал и методы. Материалом послужили данные найденных в базе PubMed/MEDLINE литературных источников, посвященных исследованиям тоцилизумаба и дексаметазона в терапии тяжелых форм COVID-19. Анализ проводили путем статистической оценки их влияния на показатель выживаемости в течение 28 дней среди пациентов с тяжелым течением COVID-19. В качестве статистического инструмента были использованы методики атрибутивной статистики (атрибутивная эффективность, относительная эффективность (ОЭ), популяционная атрибутивная эффективность (ПАЭ). Для визуализации клинической эффективности сравниваемых препаратов использовали β-распределение. Для моделирования показателя смертности была применена марковская модель. В ходе моделирования исследовали гипотетическую когорту из 1000 пациентов с COVID-19. Также была проведена оценка экономической составляющей терапии тоцизумабом и дексаметазоном. Был применен анализ «затраты–эффективность».

Результаты. Использование дексаметазона статистически достоверно увеличивает вероятность выживания на 3,1%, тоцилизумаба – на 22,5%. ОЭ составила 1,04 (95% ДИ 0,040–2,042) для дексаметазона и 1,66 (95% ДИ 0,400–2,917) для тоцилизумаба. Нижние границы 95% ДИ для обоих лекарственных препаратов (ЛП) попадают в область значений менее 1, что не позволяет говорить о статистической значимости. ПАЭ для дексаметазона составила 1,0% (95% ДИ –0,6–2,6), для тоцилизумаба – 16,5% (95% ДИ –0,7–33,7). Нижние границы 95% ДИ для обоих ЛП попадают в область отрицательных значений, что также указывает на отсутствие статистической значимости данного показателя. NNT (дексаметазон) – 32; NNT (тоцилизумаб) – 4. Показатели смертности при использовании анализируемых ЛП по данным марковского моделирования составили в модельной группе 1000 пациентов с COVID-19, изначально распределяющихся по степеням тяжести в соответствии с данными официальной статистики, 36 случаев для дексаметазона и 30 случаев для тоцилизумаба. Стоимость курса дексаметазона составила 107,45 руб., тоцилизумаба – 78827,20 руб. Клиническая эффективность по показателю выздоровления, полученному в ходе марковского моделирования среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 для обоих ЛП сопоставима (0,964 для дексаметазона и 0,970 для тоцилизумаба) с небольшим преимуществом у тоцилизумаба.

Заключение. Несмотря на относительно сопоставимую клиническую эффективность исследуемых ЛП при значительном перевесе стоимости последнего нельзя полностью заменить использование тоцилизумаба дексаметазоном. Данное обстоятельство связано с большим количеством побочных эффектов ЛП и потенциальных межлекарственных взаимодействий, которые наблюдаются при терапии тяжелых форм COVID-19. В частности, терапия дексаметазоном должна проводиться с особой осторожностью у пациентов с сахарным диабетом. При планировании закупок необходимо учитывать наличие тоцилизумаба для стабилизации состояния больных с цитокиновым штормом, у которых использование дексаметазона опасно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Тяжелые формы COVID-19, дексаметазон, тоцилизумаб, атрибутивная статистика, клиническая составляющая терапии, экономическая составляющая терапии, марковское моделирование, межлекарственные взаимодействия, бета-распределение клинических исходов.

Статья поступила: 01.09.2020 г.; **в доработанном виде:** 15.11.2020 г.; **принята к печати:** 03.03.2021 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Жукова О.В., Хохлов А.Л. Клиническая и экономическая составляющие использования дексаметазона и тоцилизумаба при лечении тяжелых состояний COVID-19. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021; 14 (1): 16–27. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.060.

Clinical and economic constituents of the application of dexamethasone and tocilizumab in the therapy for severe conditions in patients with COVID-19

Zhukova O.V.[1], Khokhlov A.L.[2]

[1] *Privolzhskiy Research Medical University (10/1Minina i Pozharskogo pl., Nizhniy Novgorod 603950, Russia)*

[2] *Yaroslavl State Medical University (5 Revolutsionnaya Str., Yaroslavl 150000, Russia)*

***Corresponding author**: Olga V. Zhukova, e-mail: ov-zhukova@mail.ru*

SUMMARY

Background. Severe forms of COVID-19 are associated with the development of a cytokine storm that is characterized by an increased secretion of anti-inflammatory cytokines. Thus, one of the leading strategies of treatment for patients with severe forms of COVID-19 is a decrease in the concentration of anti-inflammatory cytokines and inhibition of their effect on the organism.

Objective: to perform a comparative analysis of clinical and economic constituents of the application of an IL-6 inhibitor tocilizumab and systemic glucocorticosteroid dexamethasone for the therapy of severe conditions in patients with COVID-19 based on the published data review.

Material and methods. The authors analyzed the data obtained from PubMed/MEDLINE databases on the study dedicated to the application of tocilizumab and dexamethasone for the therapy of severe conditions in patients with COVID-19. A statistical evaluation of the influence of these drugs on the 28-day survival rate of patients with a severe form of COVID-19 was performed. The statistical tools included methods of the attribute-based statistic (attribute-based efficiency, relative efficiency (RE), populational attributive efficiency (PAE)). For the visualization of the clinical efficiency of the compared drugs, the authors applied beta-distribution. Markov's model was used for modeling of the mortality rate. The modeling included the study of a hypothetical cohort of patients (1,000 patients with COVID-19). Besides, the authors evaluated the economic constitutive of the therapy with tocilizumab and dexamethasone. The cost-effectiveness analysis was performed.

Results. The indication of dexamethasone statistically significantly increases the survival rate by 3.1% and tocilizumab – by 22.5%. RE was 1.04 (95% CI 0.040–2.042) for dexamethasone and 1.66 (95% CI 0.400–2.917) for tocilizumab. The lower border of 95% CI for both drugs was within the range of values <1, which was statistically significant. PAE for dexamethasone was 1.0% (95% CI –0.6–2.6), for tocilizumab – 16.5% (95% CI –0.7–33.7). Lower borders of 95% CI for both drugs ranged within negative values, which was not statistically significant. NNT (dexamethasone) was 32; NNT (tocilizumab) was 4. Markov's modeling showed that the mortality rate among patients who received these drugs was 36 out of 1000 patients with COVID-19 for dexamethasone (initially distributed by the degree of severity according to the official statistical data) and 30 out of 1000 patients for tocilizumab, respectively. The cost of the treatment course with dexamethasone was 107.45 rub., tocilizumab – 78,827.20 rub. Clinical efficiency by the rate of cured patients obtained as a result of Markov's modeling among patients with severe forms of COVID-19 for both drugs was comparable (0.964 for dexamethasone and 0.970 for tocilizumab) with slightly higher values for tocilizumab.

Conclusion. Despite relatively comparable clinical efficiency of dexamethasone and tocilizumab and a significantly higher cost the later, it is not impossible to replace tocilizumab with dexamethasone because of a great number of side effects and potential inter-drug interactions during the treatment of severe forms of COVID-19. In particular, dexamethasone therapy should be performed with caution in patients with diabetes mellitus. Procurement planning should be made taking account the reserves of tocilizumab for the stabilization of patients with cytokine storm when dexamethasone application is not safe.

KEYWORDS

Severe form of COVID-19, dexamethasone, tocilizumab, attribute-based statistics, clinical constituent of therapy, economic constituent of therapy, Markov's modeling, inter-drug interaction, beta-distribution of clinical outcomes.

Received: 01.09.2020; **in the revised form:** 15.11.2020; **accepted:** 03.03.2021

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Authors' contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Zhukova O.V., Khokhlov A.L. Clinical and economic constituents of the application of dexamethasone and tocilizumab in the therapy for severe conditions in patients with COVID-19. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021; 14 (1): 16–27 (in Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.060

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- Тяжелые формы COVID-19 сопряжены с развитием цитокинового шторма, который характеризуется повышенной секрецией провоспалительных цитокинов. Поэтому одной из ведущих стратегий лечения пациентов с тяжелыми формами COVID-19 является снижение концентрации провоспалительных цитокинов и нивелирование их действия на организм пациента
- В июне 2020 г. ВОЗ назвала исследование ученых Оксфордского университета, обнаруживших возможный положительный эффект дексаметазона при тяжелых состояниях COVID-19, научным прорывом

Что нового дает статья?

- Фармакоэкономический аспект использования тоцилизумаба и дексаметазона
- Межлекарстсвенные взаимодействия тоцилизумаба и дексаметазона
- Алгоритм выбора дексаметазона и тоцилизумаба в условиях коморбидности пациентов

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- Оптимизация выбора лекарственных препаратов при развитии цитокинового шторма в условиях коморбидности и, как следствие, межлекарственных взаимодействий
- Фармакоэкономический аспект планирования лекарственного обеспечения пациентов

Highlights

What is already known about the subject?

- Severe forms of COVID-19 are associated with the development of a cytokine storm that is characterized by an increased secretion of anti-inflammatory cytokines. Thus, one of the leading strategies of treatment for patients with severe forms of COVID-19 is a decrease in the concentration of anti-inflammatory cytokines and inhibition of their effect on the organism
- In June 2020, the WHO announced that the study on a possible positive effect of dexamethasone in patients with severe forms of COVID-19 conducted by the Oxford University scientists was a scientific breakthrough

What are the new findings?

- Pharmacoeconomic aspect of the application of tocilizumab and dexamethasone
- Inter-drug interaction of tocilizumab and dexamethasone
- Agrorhythm of choice of tocilizumab and dexamethasone in the conditions of comorbidity

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- Optimization of the choice of drugs for patients with cytokine storm and comorbibity as a result of inter-drug interactions
- Pharmacoeconomic aspect of pharmaceutical provision planning

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

COVID-19 представляет собой глобальную проблему, которая отягощается отсутствием этиотропного лечения [1].

Большинство лекарственных препаратов (ЛП) назначаются вне показаний, установленных инструкцией по медицинскому применению (off-label). Относительно части ЛП проводятся клинические исследования для получения данных об эффективности их применения [2]. Опасностью COVID-19 является развитие, иногда очень быстрое, тяжелых и критических состояний, для которых характерны высокие показатели смертности: от 49% [3] до 60,5% [4].

Тяжелые формы COVID-19 сопряжены с развитием цитокинового шторма, который характеризуется повышенной секрецией провоспалительных цитокинов [5–7]. Поэтому одной из ведущих стратегий лечения пациентов с тяжелыми формами COVID-19 является снижение концентрации провоспалительных цитокинов и нивелирование их действия на организм пациента [8, 9].

Использование ингибитора интерлейкина-6 (ИЛ-6) тоцилизумаба показало значительное улучшение основных показателей в течении COVID-19 и снижение смертности в тяжелых и критических состояниях [10–13].

Тоцилизумаб – это антагонист ИЛ-6, который подавляет функцию иммунной системы. В настоящее время тоцилизумаб применяется в основном при аутоиммунных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит [14]. Тоцилизумаб сам по себе оказывает воздействие на ИЛ-6 [15]. Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови значительно повышается у тяжелобольных пациентов с COVID-19. Исследования показали, что тоцилизумаб эффективен в лечении тяжелобольных с повышенным уровнем ИЛ-6.

В июне 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала исследование ученых Оксфордского университета, обнаруживших возможный положительный эффект дексаметазона при лечении тяжелых состояний COVID-19, научным прорывом [16].

Кортикостероиды – класс стероидных гормонов, обладающих противовоспалительными функциями, которые обычно используются для подавления воспаления [17, 18]. Во время эпидемии атипичной пневмонии 2003 г. кортикостероиды были основным средством иммуномодуляции [19, 20]. Своевременное их введение часто приводит к улучшениям, таким как снижение температуры, снижение инфильтрации в легких и улучшение оксигенации [21–23]. Ретроспективное исследование с участием 401 такого больного показало, что правильное введение глюкокортикостероидов значительно снижало смертность и сокращало сроки пребывания в больнице [24].

Второго сентября 2020 г. ВОЗ опубликовала руководство по применению кортикостероидов у пациентов с COVID-19. Системные кортикостероиды рекомендованы для лечения пациентов с тяжелой и критической (крайне тяжелой) формой COVID-19. При этом не рекомендуется использовать их при лечении больных с нетяжелыми формами COVID-19, так как это не приносит пользы и даже может оказаться вредным [25].

Цель – провести сравнительный анализ клинической и экономической составляющих использования ингибитора ИЛ-6 тоцилизумаба и системного глюкокортикостероида дексаметазона в терапии тяжелых форм COVID-19 на основании данных литературы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Материалом для проведения сравнительного анализа послужили данные литературных источников в системе PubMed/MEDLINE, посвященные исследованиям использования тоцилизумаба [24] и дексаметазона [16] в терапии тяжелых форм COVID-19. Данные источники содержат сопоставимые конечные точки исследования (влияние препарата на 28-дневную выживаемость).

Методы статистического анализа / Methods of statistical analysis

Анализ проводили путем статистической оценки влияния дексаметазона и тоцилизумаба на показатель выживаемости в течение

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

28 дней среди пациентов с тяжелым течением COVID-19. В качестве статистического инструмента были использованы методики атрибутивной статистики: атрибутивная эффективность (АЭ), относительная эффективность (ОЭ), популяционная атрибутивная эффективность (ПАЭ).

Концепция статистической зависимости наступления клинического эффекта при использовании того или иного ЛП строилась на определении абсолютной эффективности в группе пациентов, получающих ЛП (экспонируемая группа), и в группе пациентов, не получающих ЛП (неэкспонируемая группа), АЭ, ОЭ, ПАЭ, а также на определении стандартных ошибок для каждого вида эффективности и 95% доверительного интервала.

Методы оценки клинической эффективности / Methods for assessing clinical effectiveness

Для визуализации клинической эффективности сравниваемых ЛП использовали β-распределение. Оно применяется при описании вероятностей для массива биноминальных данных и в статистике ограничено интервалом от 0 до 1. Данный тип распределения характеризуется двумя параметрами – α и β. Параметры β-распределения вычисляются на основе имеющихся экспериментальных данных. Если данные представлены для выборки из *n* событий (пациентов, для которых применялся исследуемый ЛП), при этом число успешных реализаций равно *r* (количество положительных клинических исходов при использовании исследуемого антибиотика), то параметры α и β определяются как $\alpha=r$, $\beta=n-r$.

На основе β-распределения с заданными для каждого из ЛП параметрами генерировались выборки, содержащие по 1000 случайных реализаций клинической эффективности.

Марковская модель / Markov's model

Для моделирования показателя смертности была использована марковская модель. В ходе моделирования исследовали гипотетическую когорту из 1000 пациентов с COVID-19, которая находилась в начальном состоянии до исследования и распределялась в разные состояния: 80% – легкая степень (состояние 1), 15% – средняя степень (состояние 2) и 5% – тяжелая степень (состояние 3). С помощью вероятностей перехода между состояниями рассчитывали количество пациентов, находящихся в определенном состоянии.

Модели были разработаны с применением MS Excel 2010 (Microsoft, США).

Для описания перехода из одного состояния в другое использовали следующее уравнение:

$$N_i = \sum_j p_{i\to j} N_j \,, \qquad (1)$$

где *i* и *j* могут принимать следующие значения: «состояние 1 – легкая степень», «состояние 2 – средняя степень», «состояние 3 – тяжелая степень», «состояние 4 – критическая степень», «состояние 5 – смерть», «состояние 6 – выздоровление»; N_i – количество пациентов в состоянии *i*; $p_i \to j$ – вероятность перехода из состояния *i* в состояние *j*, соответствующие графу состояний и матрице переходов.

Вероятности смерти из состояния 2, соответствующего среднетяжелой форме течения, были приняты на уровне 2,4%, из состояния 3, соответствующего тяжелой форме – на уровне 15%, из состояния 4, соответствующего критическому состоянию при заболевании – на уровне 60,5%.

Анализ «затраты–эффективность» / Cost-effectiveness analysis

Также была проведена оценка экономической составляющей терапии тоцизумабом и дексаметазоном. Для сопоставления затрат и эффективности был применен анализ «затраты–эффективность». Для каждого ЛП было рассчитано соотношение затраты/эффективность по формуле (1):

$$CER=DC/E, \qquad (1)$$

где CER – соотношение затраты/эффективность; DC – прямые медицинские затраты; E – эффективность лечения.

В случае, когда эффективному ЛП соответствовали большие прямые медицинские затраты, рассчитывались инкрементальные затраты на использование более дорогого метода лечения. Инкрементальные затраты (стоимость дополнительного эффекта при использовании альтернативной методики лечения «B» вместо методики «A») рассчитывали по формуле (2):

$$ICER=(C2–C1)/(E2–E1), \qquad (2)$$

где ICER – инкрементальные затраты; C2 – затраты на методику «B»; C1 – затраты на методику «A»; E2 – эффективность методики «B»; E1 – эффективность методики «A».

Оценка межлекарственных взаимодействий / Assesment of drug interactions

Информацию о потенциальных взаимодействиях ЛП получали на специализированном справочном сайте – Drugs.com (https://www.drugs.com/interaction/list/).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

Результаты статистического анализа (атрибутивная статистика) / Results of statistical analysis (attribute statistics)

Первым этапом в сопоставлении ЛП методами атрибутивной статистики является построение таблицы сопряженности. Были построены таблица сопряженности для дексаметазона [16] (**табл. 1**) и тоцилизумаба [24] (**табл. 2**). Первая строка отводится для группы пациентов, на которую имело место воздействие изучаемой технологии (в нашем случае – дексаметазона либо тоцилизумаба) – экспонируемая группа B.

Формируется гипотеза о том, что использование дексаметазона/тоцилизумаба позволяет в большей степени достичь увеличения показателя выживаемости в течение 28 дней среди пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Частота увеличения выживаемости в течение 28 дней при использовании ЛП (экспонированная группа) составила 78,4% для дексаметазона против 75,4% для группы сравнения (абсолютная эффективность) и 56,6% для тоцилизумаба против 34,1% для группы сравнения.

В результате получены точечные оценки выживания в экспонируемых и неэкспонируемых группах пациентов. Такие точечные оценки подвержены статистической ошибке, так как они определены на основе не всей популяции, а лишь ее части. Далее рассчитывали стандартную ошибку полученных АЭ, то есть статистическую ошибку каждой из частот, которая дает представление о точности оценки. Стандартная ошибка АЭ экспонируемой группы, рассчитана по формуле (3):

$$S_{АЭ} = \sqrt{\frac{АЭ \times (1 - АЭ)}{n}} \,, \qquad (3)$$

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

Таблица 1. Таблица сопряженности для оценки влияния дексаметазона на показатель выживаемости пациентов в течение 28 дней
Table 1. Table of associations for the evaluation for the influence of dexamethasone on the 28-day survival rate among patients

Дексаметазон Dexamethasone	Выживаемость в течение 28 дней / 28-days survival		Всего Total
	Да / Yes	Нет / No	
Есть / Yes	1650 (a)	454 (b)	(A)
Нет / No	3256 (c)	1065 (d)	(B)
Всего / Total	(C)	(D)	(Q)

Таблица 2. Таблица сопряженности для оценки влияния тоцилизумаба на показатель выживаемости пациентов в течение 28 дней
Table 2. Table of associations for the evaluation for the influence of tocilizumab on the 28-day survival rate among patients

Тоцилизумаб Tocilizumab	Выживаемость в течение 28 дней / 28-days survival		Всего Total
	Да / Yes	Нет / No	
Есть / Yes	64 (a)	49 (b)	(A)
Нет / No	14 (c)	27 (d)	(B)
Всего / Total	(C)	(D)	(Q)

где *n* – объем экспонируемой или неэкспонируемой группы, то есть А или В.

Аналогично была рассчитана стандартная ошибка АЭ неэкспонируемой группы.

Так как полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке, то было определено, насколько существенны будут эти изменения. Для этого определяли минимальный интервал, который содержит реальное значение искомой частоты с вероятностью 95% (95% ДИ) по формуле (4):

$$ДИ_{АЭ} = АЭ \pm t \times S, \quad (4)$$

где *t* – критическое значение для уровня статистической значимости. Для 95% ДИ *t*=1,96, *S* – стандартная ошибка АЭ.

В результате расчета определили, что 95% ДИ составил 76,7–80,2 для дексаметазона против 74,1–76,6 для группы сравнения и 47,5–65,8 для тоцилизумаба против 19,6–48,7 для группы сравнения.

Далее было определено, насколько существенный вклад вносит использование дексаметазона/тоцилизумаба в увеличение количества выживших пациентов с тяжелой формой течения COVID-19. Для этого была рассчитана АЭ, характеризующая ту часть эффективности, которая связана с исследуемым ЛП и объясняется ей.

Использование дексаметазона увеличивает вероятность выживания на 3,1%, тоцилизумаба – на 22,5%.

Методология оценки эффективности внедрения медицинской технологии или использования ЛП основывается на статистических показателях (средняя, ошибка средней, ДИ), которые, в свою очередь, базируются на теории вероятности. Поэтому, рассчитывая те или иные объекты воздействия на изучаемую систему, следует говорить не об абсолютной (точной) зависимости исхода от фактора, а о степени вероятности данной зависимости. В свою очередь, зависимость исхода от воздействующего фактора может быть резко выраженной, и в этом случае статистически достоверная вероятность подобной зависимости обнаруживается при достаточно небольших выборках.

Расчет ОЭ показывает силу связи между влиянием ЛП на лечение и исходом, то есть во сколько раз увеличивается вероятность выживания при использовании изучаемого ЛП.

По формуле (5) определена ОЭ для дексаметазона 1,04 и для тоцилизумаба 1,66:

$$ОЭ = \frac{АЭэ}{АЭн} = \frac{a/A}{c/B}. \quad (5)$$

Для оценки статистической значимости полученного результата по формуле (6) была рассчитана стандартная ошибка ОЭ:

$$S_{ОЭ} = \sqrt{\frac{1 - АЭэ}{a} + \frac{1 - АЭн}{c}}. \quad (6)$$

По формуле (7) рассчитан 95% ДИ ОЭ:

$$ДИ_{ОР} = ОР \pm Exp\left(\ln\frac{АРэ}{АРн} \times t \times S\right). \quad (7)$$

Полученные значения ОЭ составили 95% ДИ 0,040–2,042 для дексаметазона и 0,400–2,917 для тоцилизумаба.

Рассчитанные значения 95% ДИ не позволяют говорить о состоятельности гипотезы об однозначном увеличении случаев выживания при использовании изучаемых ЛП с математико-статистической точки зрения, так как нижняя граница 95%ДИ попадает в область значений меньше 1.

ПАЭ – абсолютная разница показателей во всей популяции и в неэкспонированной группе. ПАЭ аналогична АЭ, но, в отличие от последней, характеризует популяционную составляющую эффективности.

Использование дексаметазона в процессе лечения способно привести к увеличению выживаемости в течение 28 дней среди пациентов с тяжелыми формами COVID-19 во всей популяции на 1,0%, тоцилизумаба – на 16,5% (**табл. 3**).

Также были рассчитаны показатели NNT (англ. Number Needed to Treat – среднестатистический показатель количества пациентов, которых необходимо лечить данным препаратом, чтобы предотвратить один дополнительный эпизод по сравнению с контрольной группой). NNT для дексаметазона – 32, для тоцилизумаба – 4. Согласно полученным данным эффективность использования тоцилизумаба выше эффективности применения дексаметазона.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

Таблица 3. Результаты статистического анализа влияния дексаметазона и тоцилизумаба на показатель выживаемости в течение 28 дней среди пациентов с COVID-19 (на основании методик атрибутивной статистики)
Table 3. Results of the statistical analysis of the influence of dexamethasone and tocilizumab on the 28-day survival rate among patients with COVID-19 (attribute-based statistical methods)

Показатель / Indicator	Дексаметазон Dexamethasone	Тоцилизумаб Tocilizumab	Описание / Description
Атрибутивная эффективность / Attribute efficiency	3,1%	22,5%	Характеризует ту часть эффективности (долю), которая связана с исследуемой медицинской технологией или лекарственным препаратом / Characterizes the part of the efficiency (share) that is associated with the medical technology or drug under study
Доверительный интервал атрибутивной эффективности / Confidence interval of attribute efficiency	0,8–5,3%	4,6–40,4%	Полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке, поэтому необходимо определить, насколько существенны будут эти изменения / The resulting frequencies may change when calculated on a different sample, so it is necessary to determine how significant these changes will be
Относительная эффективность / Relative efficiency	1,04	1,66	Показывает силу связи между влиянием дексаметазона на лечение и исходом, то есть, во сколько раз увеличивается показатель выживаемости в течение 28 дней / Shows the strength of the relationship between the effect of dexamethasone on treatment and outcome, that is, how the survival rate increases over 28 days
Доверительный интервал относительной эффективности / Confidence interval of relative efficacy	0,04–2,04	0,40–2,92	Полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке, поэтому необходимо определить, насколько существенны будут эти изменения. Наблюдаемая зависимость является статистически значимой, так как 95% ДИ не включает 1, значения его нижней и верхней границ больше 1 / The resulting frequencies may change when calculated on a different sample, so it is necessary to determine how significant these changes will be. The observed dependence is statistically significant, since 95% CI does not include 1, the values of its lower and upper bounds are more than 1
Популяционная атрибутивная эффективность / Population attribute efficiency	1,0%	16,5%	Аналогична атрибутивная эффективность, но в отличие от последней характеризует популяционную составляющую эффективности / Similar to the attributive efficiency, but unlike the latter, characterizes the population component of efficiency
Доверительный интервал популяционной эффективности / Confidence interval of population efficiency	–0,6–2,6%	–0,7–33,7%	Интервал значений, если для анализа будет взята другая выборка / Range of values, if a different sample is taken for analysis

Примечание. *95% ДИ – 95% доверительный интервал.*
Note. *95% CI – 95% confidence interval*

По полученным в ходе расчета средним значениям эффективности тоцилизумаб обладает большей эффективностью, чем дексаметазон, при использовании в терапии тяжелых форм COVID-19. Однако не все полученные показатели попадают в область статистической значимости.

Статистически значимыми показателями являются АЭ, ОЭ, ПАЭ.

Атрибутивная эффективность составила 3,1% (95% ДИ 0,9–5,3) для дексаметазона и 56,6% (95% ДИ 47,5–65,8) для тоцилизумаба. Данный показатель является статистически значимым для обоих исследуемых ЛП.

Относительная эффективность составила 1,04 (95% ДИ 0,040–2,042) для дексаметазона и 1,66 (95% ДИ 0,400–2,917) для тоцилизумаба (**рис. 1**).

Однако нижние границы 95%ДИ попадают в область значений меньше 1, что не позволяет считать данный показатель статистически значимым.

Для сравниваемых ЛП нижняя граница 95% ДИ ПАЭ попадает в область отрицательных значений, что также указывает на отсут-

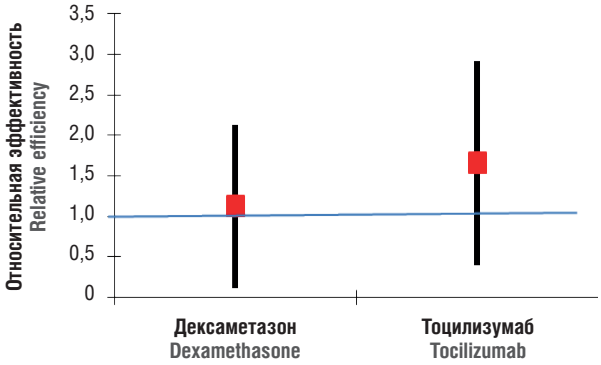


Рисунок 1. Коридоры колебаний значений относительной эффективности влияния лекарственных препаратов на показатель выживаемости в течение 28 дней (с 95% доверительным интервалом)
Figure 1. The range of relative efficiency vof the influence of drugs on 28-day survival rate (with 95% confidence interval)

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

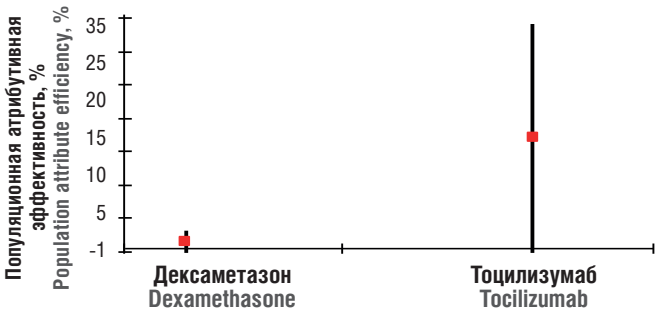


Рисунок 2. Коридоры колебаний значений популяционной атрибутивной эффективности влияния лекарственных препаратов на показатель выживаемости больных тяжелыми формами COVID-19 в течение 28 дней (с 95% доверительным интервалом)
Figure 2. The range of populational attribute-based efficiency influence of the studied drugs on the survival rate of patients with severe forms of COVID-19 (with 95% confidential interval)

ствие статистической значимости полученного показателя (**рис. 2**).

На следующем этапе нами было смоделировано (модель Маркова) влияние дексаметазона (**табл. 4**) и тоцилизумаба (**табл. 5**) на показатель смертности среди пациентов с тяжелым течением COVID-19. Для моделирования были взяты вероятности выздоровления и смерти в группах больных, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). У пациентов без респираторной поддержки не было улучшения на фоне приема дексаметазона по сравнению с группой контроля [12]. Полученные в результате моделирования показатели эффективности в абсолютного числа выздоровевших легли в основу расчета фармакоэкономических показателей терапии.

Результаты β-распределения относительной эффективности препаратов / Beta-distribution of the relative effectiveness

Показатели смертности в модельной группе 1000 пациентов с COVID-19 составили в абсолютных числах 36 человек при использовании дексаметазона и 30 человек при использовании тоцилизумаба. Показатели эффективности, полученные в результате моделирования на основе литературных источников, сопоставимы. Подтверждением этого служат результаты β-распределения, характеризующего вероятность плотности распределения (**рис. 3**).

Результаты клинико-экономической оценки / Results of clinical and economic assessment

Далее нами была проведена оценка форм выпуска сравниваемых ЛП и стоимость курса с учетом имеющихся рекомендаций по использованию данных ЛП в терапии тяжелых форм COVID-19 (**табл. 6**).

После проведения моделирования клинической эффективности дексаметазона и тоцилизумаба и определения стоимости курса каждого из них были рассчитаны фармакоэкономические показатели терапии (**табл. 7**).

Клиническая эффективность по показателю выздоровления, полученному в ходе марковского моделирования, среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 для обоих ЛП сопоставима (0,964 для дексаметазона и 0,970 для тоцилизумаба) с небольшим преимуществом у тоцилизумаба.

Более эффективной схеме лечения соответствовали наиболее значительные прямые медицинские затраты, рассчитывались инкрементальные затраты на использование более дорогой методики лечения. ICER для тоцилизумаба составил 13 119 958,33, что означает необходимость дополнительных затрат в размере 13 млн руб. для достижения одной дополнительной единицы эффективности.

Полученные результаты с экономической точки зрения указывают на преимущество использования дексаметазона перед тоцилизумабом по показателю затрат на терапию при сопоставимом уровне эффективности. Однако, принимая во внимание достаточное количество побочных эффектов сравниваемых ЛП, количество и высокую значимость потенциальных лекарственных взаимодействий, а также учитывая полиморбидность пациентов с COVID-19, в арсенале лекарственного обеспечения медицинских организаций должен обязательно присутствовать не только дексаметазон, но и достаточное количество тоцилизумаба.

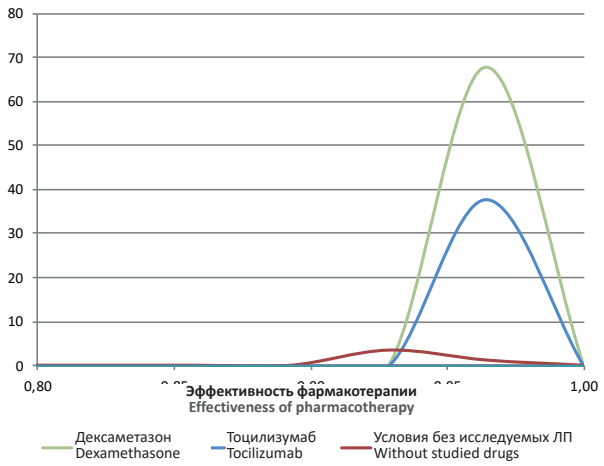


Рисунок 3. Бета-распределение клинических исходов (показателя выздоровления) при терапии пациентов с COVID-19
Figure 3. Beta-distribution of clinical outcomes (recuperation) of patients with COVID-19

Таблица 4. Результаты моделирования показателей выздоровления и смертности при использовании дексаметазона у пациентов с COVID-19, находящихся на искусственной вентиляции легких
Table 4. Results of modeling of the parameters of survival and mortality rates in patients with COVID-19 that received dexamethasone and artificial pulmonary ventilation

Легкая степень Light degree	Средняя степень Medium degree	Тяжелая степень Severe degree	Критическая степень Critical degree	Смерть Death	Выздоровление Recovery	Σ
800	150	50	0	0	0	1000
0	0	0	0	36,25	963,75	1000

Таблица 5. Результаты моделирования показателей выздоровления и смертности при использовании тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, находящихся на искусственной вентиляции легких
Table 5. Results of modeling of the parameters of survival and mortality rates in patients with COVID-19 that received tocilizumab and artificial pulmonary ventilation

Легкая степень Light degree	Средняя степень Medium degree	Тяжелая степень Severe degree	Критическая степень Critical degree	Смерть Death	Выздоровление Recovery	Σ
800	150	50	0	0	0	1000
0	0	0	0	30,39	969,61	1000

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

Таблица 6. Клинико-экономическая характеристика курса дексаметазона и тоцилизумаба при лечении COVID-19
Table 6. Clinical-economic characteristics of dexamethasone and tocilizumab treatment courses in patients with COVID-19

Показатель / Parameter	Дексаметазон / Dexamethasone	Тоцилизумаб / Tocilizumab
Разовая доза, мг / Single dose, mg	6	400
Длительность курса, сут / Course duration, days	10	2
Курсовая доза, мг / Course dose, mg	60	800
Стоимость упаковки, руб. / Package price, RUB	71,63	19 706,80
Лекарственная форма, форма выпуска / Dosage form, release form	Раствор для инъекций, 4 мг/мл, 1 мл, ампулы (10), пачка картонная / Solution for injection, 4 mg/ml, 1 ml, ampoules (10), carton pack	Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл, 10 мл, флаконы (1) / Concentrate for preparing of solution for infusions, 20 mg/ml, 10 ml, vials (1)
Стоимость курса, руб. / Course cost, RUB	107,45	78 827,20

Таблица 7. Показатели моделирования затрат и эффективности при использовании дексаметазона и тоцилизумаба в терапии пациентов с COVID-19 (в модельной группе 1000 пациентов)
Table 7. Parameters of modeling of cost and efficiency for dexamethasone and tocilizumab therapy in patients with COVID-19 (in a modeled group of 1,000 patients)

Показатель / Parameter	Дексаметазон (N=1000) / Dexamethasone	Тоцилизумаб (N=1000) / Tocilizumab
Число пациентов с тяжелой степенью течения заболевания*, n / Number of patients with severe disease, n	152,5	152,5
Число пациентов с критической степенью течения заболевания*, n. / Number of patients with critical disease, n	10,85	10,25
Стоимость курса, руб. / Course cost, RUB	107,45	78 827,20
Суммарные затраты, руб. / Total costs, RUB	107,45 (10,85+152,5)=17 551,98	78 827,20 (10,25+152,5)=12 829 126,80
Число умерших, n /Number of deaths, n	36	30
Число выздоровевших, n / Number of recovered, n	964	970
Показатель эффективности / Efficiency	0,964	0,970
Показатель «затраты–эффективность» / Cost-effectiveness ratio	111,46	81 265,15
Стоимость дополнительной единицы эффективности при использовании альтернативной методики (тоцилизумаба), руб. / The cost of an additional unit of effectiveness when using an alternative method (tocilizumab), RUB	13 119 958,33	

** Значения получены в результате марковского моделирования процесса распределения пациентов по степеням тяжести COVID-19.*
** The values were obtained as a result of Markov's modeling of the process of distribution of patients by the degree of severity of COVID-19.*

Результаты анализа межлекарственных взаимодействий / Results of drug interaction analysis

По данным электронного ресурса Drugs.com, для дексаметазона выявлено 640 потенциальных взаимодействий, из которых 105 – опасные клинические взаимодействия, 485 – нежелательные; для тоцилизумаба – 258 потенциальных взаимодействий, из которых 40 – опасные клинические взаимодействия, 211 – нежелательные (**рис. 4**).

Для дексаметазона количество потенциально опасных и нежелательных взаимодействий превышает их количество для тоцилизумаба. При назначении дексаметазона необходимо обращать внимание на использование фторхинолонов и амиодарона в терапии. Взаимодействия данных препаратов являются опасными, и их следует избегать.

Определенную опасность представляет использование глюкокортикостероида дексаметазона при инфекционном процессе, которое способствует развитию вторичной инфекции, суперинфекции. Однако данные, представленные в систематическом обзоре, посвященном использованию кортикостероидов в лечении сепсиса, показывают отсутствие статистически значимого различия в частоте развития суперинфекции при использовании длительных низкодозированных курсов глюкокортикостероидов (16,75% против 16,11%) [20].

Риск развития суперинфекции отмечался в два раза чаще по

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

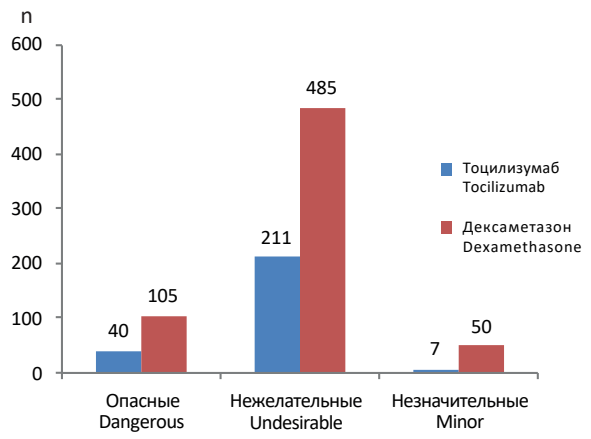


Рисунок 4. Потенциальные лекарственные взаимодействия тоцилизумаба и дексаметазона (согласно данным специализированного сайта Drugs.com
Figure 4. Potential drug interactions of tocilizumab and dexamethasone (according to the data from the official website Drugs.com

сравнению с контролем при использовании тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, находящихся на ИВЛ (54% против 26%) [21]. При этом статистически значимого изменения смертности в течение 28 дней в группе пациентов с суперинфекцией и без нее не было установлено.

Терапия кортикостероидами должна проводиться с особой осторожностью у пациентов с сахарным диабетом. Так как они представляют определенную часть больных с тяжелой степенью COVID-19, при планировании закупок, а также бюджета необходимо учитывать наличие тоцилизумаба для стабилизации состояния пациентов с развившимся цитокиновым штормом, у которых использование дексаметазона опасно.

Алгоритм выбора препарата / Drug selection algorithm

На основании приведенных данных нами был разработан алгоритм выбора тоцилизумаба и дексаметазона в зависимости от лабораторных показателей, сопутствующих заболеваний (**рис. 5**).

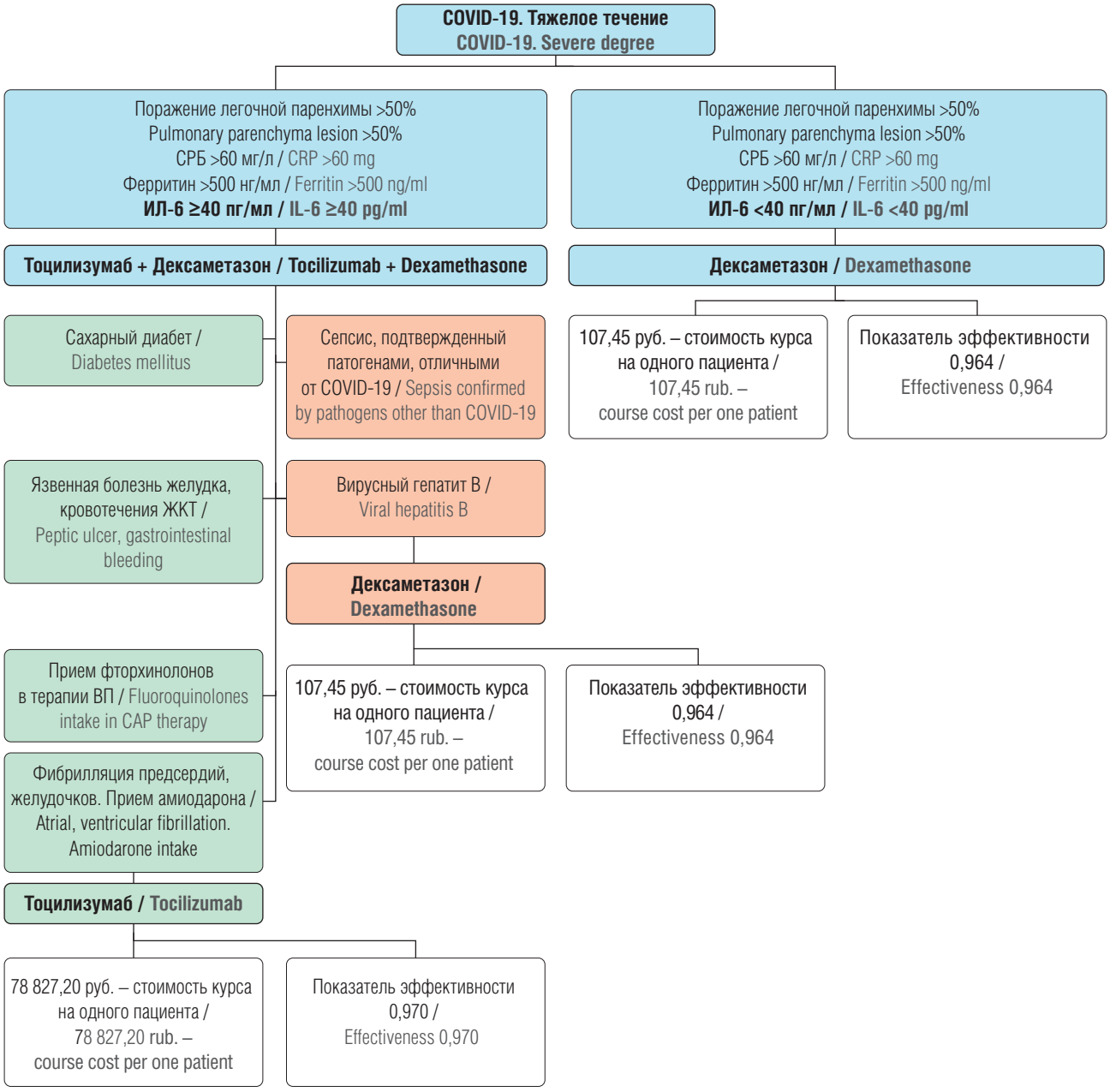


Рисунок 5. Выбор фармакотерапии у пациентов с COVID-19. СРБ – С-реактивный белок; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ВП – внебольничная пневмония
Figure 5. The choice of pharmacotherapy for patients with COVID-19. CRP – C-reactive protein; IL-6 – interleukin-6; CAP – community-acquired pneumonia

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

В рамках нашей работы был проведен сравнительный анализ дексаметазона и тоцилизумаба при терапии тяжелых форм COVID-19.

Для обоих ЛП были определены статистические показатели (АЭ, ОЭ, ПАЭ) по влиянию на показатель выживаемости в течение 28 дней. АЭ для дексаметазона составила 3,1% (95% ДИ 0,9–5,3), для тоцилизумаба – 56,6% (95% ДИ 47,5–65,8). Использование дексаметазона увеличивает вероятность выживания на 3,1%, тоцилизумаба – на 22,5%. Данный показатель является статистически значимым для обоих исследуемых ЛП. ОЭ составила 1,04 (95%ДИ от 0,040–2,042) для дексаметазона и 1,66 (95% ДИ 0,400–2,917) для тоцилизумаба. Нижние границы 95% ДИ для обоих ЛП попадают в область значений меньше 1, что не позволяет говорить о статистической значимости. ПАЭ для дексаметазона составила 1,0% (95% ДИ –0,6–2,6), для тоцилизумаба – 16,5% (95% ДИ –0,7–33,7). Нижние границы 95% ДИ для обоих ЛП попадают в область отрицательных значений, что в свою очередь указывает на отсутствие значимости данного показателя.

Также был рассчитан среднестатистический показатель количества пациентов, которых необходимо лечить данным препаратом, чтобы предотвратить один дополнительный эпизод по сравнению с контрольной группой (NNT). NNT для дексаметазона – 32, NNT для тоцилизумаба – 4.

Показатели смертности при использовании анализируемых ЛП по данным марковского моделирования составили 36 случаев в модельной группе 1000 пациентов с COVID-19, изначально распределяющихся по степеням тяжести в соответствии с данными официальной статистики, для дексаметазона и 30 случаев – для тоцилизумаба.

Стоимость курса дексаметазона составила 107,45 руб., тоцилизумаба – 78 827,20 руб. Клиническая эффективность по показателю выздоровления, полученному в ходе марковского моделирования, среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 для обоих ЛП сопоставима (0,964 для дексаметазона и 0,970 для тоцилизумаба) с небольшим преимуществом у тоцилизумаба. Однако, несмотря на относительно сопоставимую клиническую эффективность дексаметазона и тоцилизумаба при значительном перевесе стоимости последнего, нельзя полностью заменить использование тоцилизумаба дексаметазоном. Данное обстоятельство связано с большим количеством нежелательных реакций на ЛП и потенциальных межлекарственных взаимодействий, которые наблюдаются в терапии тяжелых форм COVID-19. В частности, терапия дексаметазоном должна проводиться с особой осторожностью у больных сахарным диабетом. Учитывая тот факт, что среди пациентов с тяжелой степенью течения COVID-19 определенную часть занимают такие больные, тоцилизумаб необходим для стабилизации состояния пациентов с развившимся цитокиновым штормом, у которых использование дексаметазона опасно. Также тоцилизумаб является препаратом выбора у пациентов с язвенной болезнью желудка, кровотечениями желудочно-кишечного тракта, а также на фоне приема фторхинолов и амиодарона. Применение дексаметазона может быть рекомендовано пациентам с вирусным гепатитом В и сепсисом, вызванным патогенами, отличными от COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Huang X., Wei F., Hu L., Wen L., Chen K. Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19. *Arch Iran Med.* 2020; 23 (4): 268–71. https://doi.org/10.34172/aim.2020.09.
2. Zhai P., Ding Y., Wu X., et al. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 55 (5): 105955. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105955.
3. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19). Outbreak in China: summary of a report of cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020; 323 (13): 1239–42. https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648.
4. Yang X., Yu Y., Xu J., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (5): 475–81. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
5. Макацария А.Д., Григорьева К.Н., Мингалимов М.А. и др. Коронавирусная болезнь (COVID-19) и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2020; 14 (2): 123–31. https://doi.org/10.17749/2313-7347.132.
6. Хизроева Д.Х., Макацария А.Д., Бицадзе В.О. и др. Лабораторный мониторинг COVID-19 и значение определения маркеров коагулопатии. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2020; 14 (2): 132–47. https://doi.org/10.17749/2313-7347.141.
7. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020; 80 (6): 607–13. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037.
8. Cellina M., Orsi M., Bombaci F., et al. Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 nia after treatment with tocilizumab. *Diagn Interv Imaging.* 2020; 101 (5): 323–4. https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.03.010.
9. Xu X., Han M., Li T., et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020; 117 (20): 10970–5. https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117.
10. Radbel J., Narayanan N., Bhatt P.J. Use of tocilizumab for COVID-19-induced cytokine release syndrome: a cautionary case report. *Chest.* 2020; 158 (1): e15–9. https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.024.
11. Luo P., Liu Y., Qiu L., et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol.* 2020; 92 (7): 814–8. https://doi.org/10.1002/jmv.25801.
12. Biggioggero M., Crotti C., Becciolini A., Favalli E.G. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: an evidence-based review and patient selection. *Drug Des Devel Ther.* 2018; 13: 57–70. https://doi.org/10.2147/DDDT.S150580.
13. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy.* 2016; 8 (8): 959–70. https://doi.org/10.2217/imt-2016-0020.
14. Horby P., Shen Lim W., et al. Effect of Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273.
15. Barnes P.J. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol.* 2006; 148 (3): 245–54. https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706736.
16. Kumar K., Hinks T. S., Singanayagam A. Treatment of COVID-19-exacerbated asthma: should systemic corticosteroids be used? *Ame J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020; 318 (6): L1244–7. https://doi.org/10.1152/ajplung.00144.2020.
17. Hui D. S., Lee N., Chan P.K. Adjunctive therapies and immunomodulatory

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

agents in the management of severe influenza. *Antiviral Res.* 2013; 98 (3): 410–46. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.03.019.
18. De Wit E., Van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016; 14 (8): 523–34. https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81.
19. Auyeung T.W., Lee J.S., Lai W.K., et al. The use of corticosteroid as treatment in SARS was associated with adverse outcomes: a retrospective cohort study. *J Infect.* 2005; 51 (2): 98–102. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2004.09.008.
20. Ho J.C., Ooi G.C., Mok T.Y., et al. High-dose pulse versus nonpulse corticosteroid regimens in severe acute respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168 (12): 1449–56. https://doi.org/10.1164/rccm.200306-766OC.
21. Yam L.Y., Lau A.C., Lai F.Y., et al. Corticosteroid treatment of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *J Infect.* 2007; 54 (1): 28–39. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2006.01.005.
22. Chen R.C, Tang X.P., Tan S.Y., et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucosteroids: the Guangzhou experience. *Chest.* 2006; 129 (6): 1441–52. https://doi.org/10.1378/chest.129.6.1441.
23. Corticosteroids for COVID-19. URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1 (дата обращения 12.03.2021).
24. Somers E.C., Eschenauer G.A., Troost J. P., et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa954. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa954.
25. Annane D., Bellissant E., Bollaert P.E., et al. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015 (12): CD002243. https://doi.org/10.1002/14651858.CD002243.pub3.

REFERENCES:

1. Huang X., Wei F., Hu L., Wen L., Chen K. Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19. *Arch Iran Med.* 2020; 23 (4): 268–71. https://doi.org/10.34172/aim.2020.09.
2. Zhai P., Ding Y., Wu X., et al. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 55 (5): 105955. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105955.
3. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19). Outbreak in China: summary of a report of cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020; 323 (13): 1239–42. https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648.
4. Yang X., Yu Y., Xu J., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (5): 475–81. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
5. Makatsariya A.D., Grigoreva K.N., Mingalimov M.A., et al. Coronavirus disease (COVID-19) and disseminated intravascular coagulation syndrome. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2020; 14 (2): 123–31 (in Russ.). https://doi.org/10.17749/2313-7347.132.
6. Khizroeva J.H., Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., et al. Laboratory monitoring of COVID-19 patients and importance of coagulopathy markers. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2020; 14 (2): 132–47 (in Russ.). https://doi.org/10.17749/2313-7347.141.
7. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020; 80 (6): 607–13. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037.
8. Cellina M., Orsi M., Bombaci F., et al. Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 nia after treatment with tocilizumab. *Diagn Interv Imaging.* 2020; 101 (5): 323–4. https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.03.010.
9. Xu X., Han M., Li T., et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020; 117 (20): 10970–5. https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117.
10. Radbel J., Narayanan N., Bhatt P.J. Use of tocilizumab for COVID-19-induced cytokine release syndrome: a cautionary case report. *Chest.* 2020; 158 (1): e15–9. https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.024.
11. Luo P., Liu Y., Qiu L., et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol.* 2020; 92 (7): 814–8. https://doi.org/10.1002/jmv.25801.
12. Biggioggero M., Crotti C., Becciolini A., Favalli E.G. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: an evidence-based review and patient selection. *Drug Des Devel Ther.* 2018; 13: 57–70. https://doi.org/10.2147/DDDT.S150580.
13. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy.* 2016; 8 (8): 959–70. https://doi.org/10.2217/imt-2016-0020.
14. Horby P., Shen Lim W., et al. Effect of Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273.
15. Barnes P.J. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol.* 2006; 148 (3): 245–54. https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706736.
16. Kumar K., Hinks T. S., Singanayagam A. Treatment of COVID-19-exacerbated asthma: should systemic corticosteroids be used? *Ame J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020; 318 (6): L1244–7. https://doi.org/10.1152/ajplung.00144.2020.
17. Hui D. S., Lee N., Chan P.K. Adjunctive therapies and immunomodulatory agents in the management of severe influenza. *Antiviral Res.* 2013; 98 (3): 410–46. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.03.019.
18. De Wit E., Van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016; 14 (8): 523–34. https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81.
19. Auyeung T.W., Lee J.S., Lai W.K., et al. The use of corticosteroid as treatment in SARS was associated with adverse outcomes: a retrospective cohort study. *J Infect.* 2005; 51 (2): 98–102. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2004.09.008.
20. Ho J.C., Ooi G.C., Mok T.Y., et al. High-dose pulse versus nonpulse corticosteroid regimens in severe acute respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168 (12): 1449–56. https://doi.org/10.1164/rccm.200306-766OC.
21. Yam L.Y., Lau A.C., Lai F.Y., et al. Corticosteroid treatment of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *J Infect.* 2007; 54 (1): 28–39. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2006.01.005.
22. Chen R.C, Tang X.P., Tan S.Y., et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucosteroids: the Guangzhou experience. *Chest.* 2006; 129 (6): 1441–52. https://doi.org/10.1378/chest.129.6.1441.
23. Corticosteroids for COVID-19. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1 (accessed 12.03.2021).
24. Somers E.C., Eschenauer G.A., Troost J. P., et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa954. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa954.
25. Annane D., Bellissant E., Bollaert P.E., et al. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015 (12): CD002243. https://doi.org/10.1002/14651858.CD002243.pub3.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

Сведения об авторах:

Жукова Ольга Вячеславовна – к.фарм.н., доцент, заведующая кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6454-1346; РИНЦ SPIN-код: 4167-1496. E-mail: ov-zhukova@mail.ru.

Хохлов Александр Леонидович – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и этики применения лекарств ЮНЕСКО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0032-0341; РИНЦ SPIN-код: 9389-8926.

About the authors:

Olga V. Zhukova – PhD (Pharm.), Head of the Department for Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Privolzhskiy Research Medical University. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6454-1346; RSCI SPIN-code: 4167-1496. E-mail: ov-zhukova@mail.ru.

Aleksander L. Khokhlov – Dr. Med. Sc., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department for the Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0032-0341; RSCI SPIN-code: 9389-8926.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru