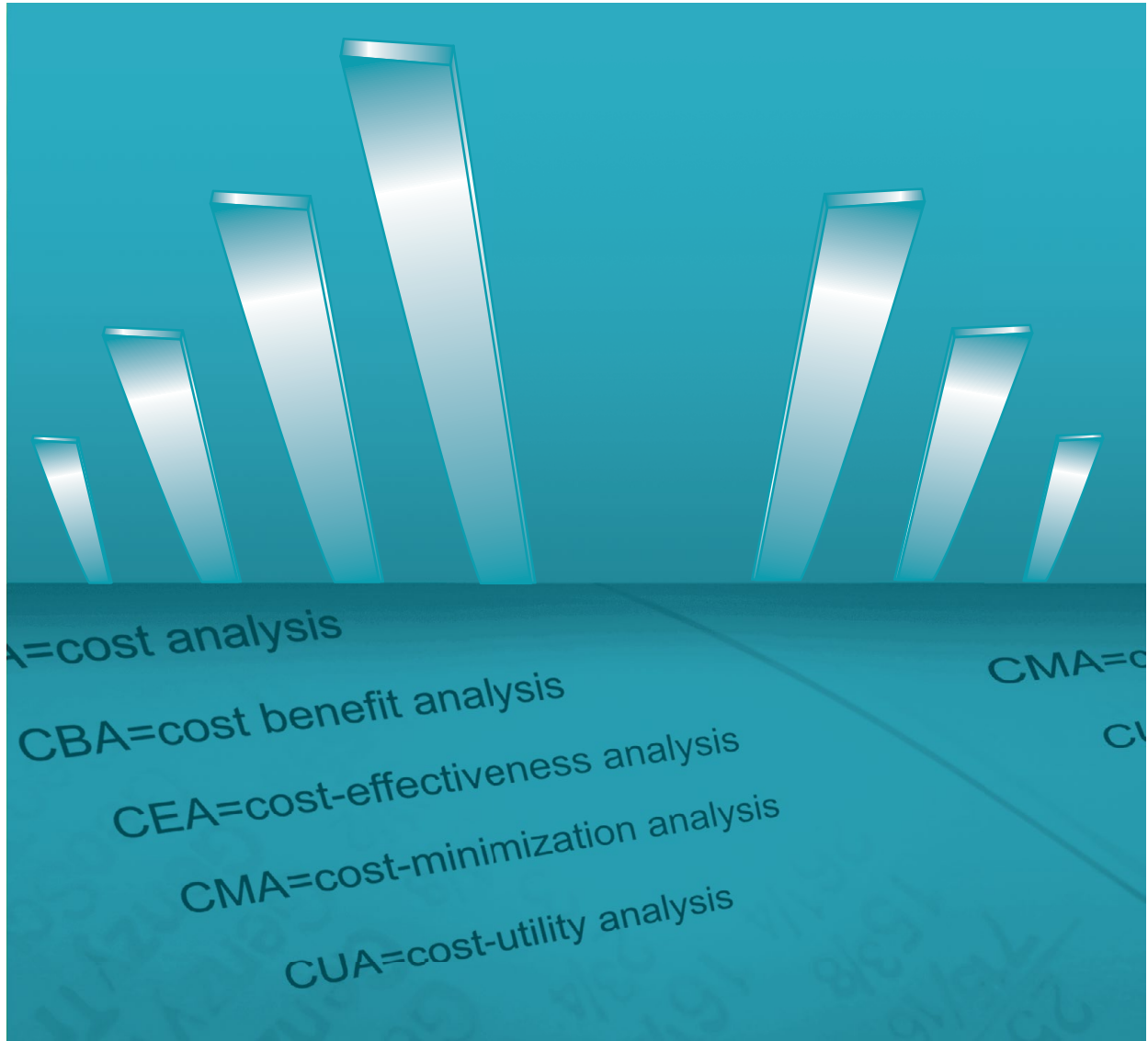


# Фармакоэкономика

Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология

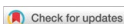


**FARMAKOEKONOMIKA**  
**Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology**  
2020 Vol. 13 No4

[www.pharmacoeconomics.ru](http://www.pharmacoeconomics.ru)

- Фармакоэкономический анализ назначения antimicrobных препаратов первого выбора для амбулаторного лечения нетяжелой внебольничной пневмонии
- Анализ социально-экономического бремени спинальной мышечной атрофии в Российской Федерации
- Фармакоэкономическая целесообразность применения лекарственного препарата Гемангиол (пропранолол, раствор для приема внутрь) при лечении пролиферирующей инфантильной гемангиомы, требующей системной терапии

№4 **Том 1**  
2020



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.076>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

# Оценка экономического эффекта применения биологической терапии у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и развитием цитокинового шторма

Фролов М.Ю.<sup>1,2</sup>, Саласюк А.С.<sup>1</sup>, Рогов В.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пл. Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград 400131, Россия)

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение «Волгоградский медицинский научный центр» (пл. Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград 400131, Россия)

Для контактов: Саласюк Алла Сергеевна, e-mail: [salasyukas@outlook.com](mailto:salasyukas@outlook.com)

## РЕЗЮМЕ

**Цель.** Оценка экономического эффекта применения биологической терапии препаратами, воздействующими на систему ИЛ-6: тоцилизумабом, олокизумабом и левилимабом у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и развитием цитокинового шторма (ЦШ).

**Материалы и методы.** Оценка экономических последствий терапии COVID-19 тяжелого течения с развитием цитокинового шторма проведена с использованием анализа «стоимость болезни» в модели, разработанной в программе Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США). Учитывались прямые медицинские затраты на оказание помощи при COVID-19 (нахождение пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), стоимость биологической терапии и применения глюкокортикостероидов (ГК)). В качестве источника эффективности использовали данные проспективного исследования с историческим контролем CHIC study, проведенного в Нидерландах. Разработана математическая модель экстраполяции результатов CHIC study на клинические исходы (перевод на ИВЛ, выписка из ОРИТ, летальный исход) и прогнозирования затрат на ведение тяжелых пациентов с COVID-19 в условиях реальной клинической практики в РФ.

**Результаты.** Сокращение затрат системы здравоохранения при принятии гипотезы о равной эффективности тоцилизумаба, олокизумаба и левилимаба за счет сокращения затрат на лекарственную терапию составит 1 251 698,99 руб. на 72 пациента при сравнении олокизумаба с тоцилизумабом и 939 718,84 руб. на 72 пациента при сравнении олокизумаба с левилимабом.

**Заключение.** Препараты, воздействующие на систему ИЛ-6, в сочетании с ГК являются эффективной опцией терапии среднетяжелых и тяжелых пациентов с COVID-19 и признаками ЦШ. Эта группа препаратов указывается как основная для лечения данного состояния.

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

COVID-19, цитокиновый шторм, стоимость болезни, олокизумаб, тоцилизумаб, левилимаб.

Статья поступила: 16.12.2020 г.; в доработанном виде: 23.12.2020 г.; принята к печати: 30.12.2020 г.

## Конфликт интересов

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

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Финансирование

Исследование выполнено при поддержке АО «Р-Фарм».

## Для цитирования

Фролов М.Ю., Саласюк А.С., Рогов В.А. Оценка экономического эффекта применения биологической терапии у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и развитием цитокинового шторма. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (4): 377-387 <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.076>.

## Evaluation of the economic effect of biological therapy in patients with severe COVID-19 and cytokine storm

Frolov M.Yu.<sup>1,2</sup>, Salasyuk A.S.<sup>1</sup>, Rogov V.A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (1 pl. Pavshikh Bortsov, Volgograd 400131, Russia).

<sup>2</sup> Volgograd Medical Scientific Center (1 pl. Pavshikh Bortsov, Volgograd 400131, Russia)

**Corresponding author:** Alla S. Salasyuk, e-mail: salasyukas@outlook.com

### SUMMARY

**Aim.** The study aimed to assess the economic effect of biological therapy with anti-interleukin (IL)-6 drugs: tocilizumab, olokizumab, and levilimab in patients with severe COVID-19 and cytokine storm.

**Materials and Methods.** An assessment of the economic consequences of severe COVID-19 therapy was carried out using the cost of illness analysis in a model developed in Microsoft Excel 2016 (Microsoft, USA). The direct medical costs of providing care for COVID-19 were taken into account (ICU service, the cost of biological therapy, and the use of glucocorticosteroids (GC)). Data from a prospective, historical controlled CHIC study conducted in the Netherlands were used as a source of efficacy. A mathematical model has been developed for extrapolating the CHIC study results to clinical outcomes (transfer to mechanical ventilation, discharge from ICU, lethal outcome) and forecasting the costs of managing severe patients with COVID-19 in real clinical practice in the Russian Federation.

**Results.** The reduction in the cost of therapy when the hypothesis of equal efficacy of tocilizumab, olokizumab, and levilimab is accepted by reducing the cost of drug therapy will be 1,251,698.99 rubles per 72 patients when comparing olokizumab with tocilizumab and 939,718.84 rubles per 72 patients when comparing olokizumab with levilimab.

**Conclusion.** Anti-interleukin (IL)-6 drugs in combination with GC are an effective treatment option for moderate to severe patients with COVID-19 and cytokine storm symptoms. This group of drugs is indicated as the main one for the treatment of this condition.

### KEY WORDS

COVID-19, cytokine storm, cost of disease, olokizumab, tocilizumab, levilimab.

**Received:** 16.12.2020; **in the revised form:** 23.12.2020; **accepted:** 30.12.2020

### Conflict of interests

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

The authors contributed equally to this article.

### Funding

The study was financed by "R-Pharm", JSC

### For citation

Frolov M.Yu., Salasyuk A.S., Rogov V.A. Evaluation of the economic effect of biological therapy in patients with severe COVID-19 and cytokine storm. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13 (4): 377-387 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.076>.

### Основные моменты

#### Что уже известно об этой теме?

- ▶ COVID-19 — вызываемое вирусом SARS-CoV-2 потенциально опасное заболевание, включено в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих
- ▶ Для этого заболевания характерна высокая активность воспаления и тромботические осложнения, приводящие к полиорганному поражению

#### Что нового дает статья?

- ▶ Возможно сокращение затрат системы здравоохранения при принятии гипотезы о равной эффективности тоцилизумаба, олокизумаба и левилимаба

#### Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у узкой популяции пациентов с предикторами цитокинового шторма способно значительно улучшить прогноз течения заболевания

### Highlights

#### What is already known about this subject?

- ▶ COVID-19, caused by SARS-CoV-2 virus, is a potentially dangerous disease that is included in the list of threatening diseases
- ▶ This disease is characterized by high activity of inflammation and thrombotic complications leading to multiorgan failure

#### What are the new findings?

- ▶ It is possible to reduce the cost of therapy when the hypothesis of equal efficacy of tocilizumab, olokizumab, and levilimab is accepted

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

- ▶ The indication of genetically engineered biologic drugs to a narrow population of patients with predictors of cytokine storm can significantly improve the disease prognosis

## ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Пандемия COVID-19 является вызовом системам здравоохранения всех стран мира. COVID-19 (Corona Virus Disease 2019), вызываемое вирусом SARS-CoV-2, потенциально опасное заболевание, включено в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих (постановление Правительства Российской Федерации от 31 января 2020 г. № 66). SARS-CoV-2 – это одноцепочечный РНК-содержащий вирус семейства Coronaviridae, рода Betacoronavirus. Как и родственные SARS CoV и MERS CoV, он отнесен ко II группе патогенности [1].

COVID-19 передается от больного человека, основного источника инфекции, начиная с инкубационного периода, воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактными путями. Установлено, что при комнатной температуре вирус остается жизнеспособным в окружающей среде в течение трех суток. Имеется возможность фекально-орального механизма передачи [2].

В России первые два случая инфицирования были официально зарегистрированы 13 января 2020 г., однако следующий случай был подтвержден только 2 марта. С 11 марта начался период ежедневного выявления пациентов COVID-19. Коронавирус на 10 сентября 2020 г. в России обнаружили у 1 046 370 человек. Зафиксированных случаев смертей от коронавируса – 18277. Выздоровевших и выписанных из больниц – суммарно 862 373 человека [3].

Клинически COVID-19 проявляется ОРВИ с поражением только верхних отделов дыхательных путей, пневмонией с дыхательной недостаточностью и без нее, сепсисом / септическим (инфекционно-токсическим) шоком, тромбозами и тромбозомболиями, ДВС-синдромом, гипоксемией и другими вариантами. Для этого заболевания характерна высокая активность воспаления и тромботические осложнения, приводящие к полиорганному поражению [4,5]. Наиболее частым является двусторонняя пневмония, у 3–4% регистрируется развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Характеристики заболевания свидетельствуют о том, что в 80% случаев болезнь протекает в легкой форме, примерно у 15% людей – в тяжелой, 5% заразившихся находятся в критическом состоянии (у больных развивается септический шок, дыхательная недостаточность и полиорганная недостаточность). Пожилые люди, а также люди с сопутствующими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистая патология, гипертонзия и диабет, составляют основную группу риска по развитию тяжелых форм COVID-19. Основные признаки тяжелого течения COVID, согласно Методическим рекомендациям, – это фульминантное нарастание дыхательной недостаточности, сопровождающееся ухудшением симптоматики (прежде всего, одышки) и прогрессирующим снижением насыщения крови кислородом. Данный симптомокомплекс является одним из основных показаний для экстренной госпитализации больных в отделение интенсивной терапии. Помимо этого, возможно присоединениеотягающей течения заболевания бактериальной и/или грибковой инфекции, а также развитие таких жизнеугрожающих состояний, как сепсис и инфекционно-токсический шок.

В Китае за период анализа госпитализированы 15–20% больных, из них около 15% находились в тяжелом состоянии, еще 5% нуждались в интенсивной терапии [6]. В Италии было госпитализировано около 40% больных, примерно 7% из них помещены в отделения интенсивной терапии [7].

Наиболее частой причиной смерти больных COVID-19 является ОРДС, вызванный чрезмерным выделением воспалительных цитокинов. Когда тяжелый ОРДС поражает клетки, экспрессирующие поверхностные рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) и TMPRSS2, активная

репликация и высвобождение вируса заставляют клетку-хозяина высвободить связанные с повреждением молекулярные структуры, включая АТФ, нуклеиновые кислоты и олигомеры ASC. Они распознаются соседними эпителиальными клетками, эндотелиальными клетками и альвеолярными макрофагами, вызывая генерацию провоспалительных цитокинов и хемокинов (включая ИЛ-6, интерферон  $\gamma$  индуцибельный белок (IP-10), макрофагальный воспалительный белок 1 $\alpha$  (MIP1 $\alpha$ ), макрофагальный воспалительный белок 1 $\beta$  (MIP1 $\beta$ ) и моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP1)). Это приводит к миграции моноцитов, макрофагов и Т-клеток к месту инфекции, провоцируя прогрессирование воспалительной реакции.

ИЛ-6 передает сигналы по двум основным путям (цис- или транс-передачи). Активация цис-передачи приводит к развитию плейотропных эффектов, воздействующих как на приобретенный иммунитет (В- и Т-клетки), так и на врожденную иммунную систему (нейтрофилы, макрофаги и естественные клетки-киллеры (NK)), которые могут вносить вклад в возникновение цитокинового шторма [8].

Данное повреждение эндотелия, получившее название SARS-CoV-2-ассоциированный эндотелиит, является специфическим для COVID и вызывается ЦШ (а в более поздние сроки возможно и присоединение аутоиммунного компонента). Клинически это проявляется микроангиопатией легких (чаще всего), однако возможно и повреждение других органов (миокарда, головного мозга и др.), причем в ряде наблюдений показано развитие локального легочного или системного продуктивно-деструктивного тромбоваскулита [1]. Развивающийся при COVID вторичный синдром активации макрофагов (SAM) / гемофагоцитарный лимфогистоцитоз (ГЛГ), таким образом, вызван массивной неконтролируемой активацией иммунной системы на фоне острой вирусной инфекции. Это обуславливает необходимость назначения пациентам, помимо классической симптоматической и этиотропной терапии, таргетной иммуносупрессивной терапии.

В настоящее время продолжают клинические исследования эффективности и безопасности глюкокортикостероидов (ГК) [9] и таргетных [10] препаратов у пациентов с тяжелым/критическим течением коронавирусной инфекции, и ни один из препаратов не зарегистрирован по показанию COVID-19 [11].

При этом предыдущий опыт лечения SAM/ГЛГ, полученный ревматологами и гематологами, а также ЦШ, предполагает раннее назначение иммуносупрессоров для предотвращения необратимого повреждения тканей и полиорганной недостаточности [12]. ГК традиционно являются препаратами первой линии у пациентов с первичным ГЛГ и вторичным SAM/ГЛГ, так как способны воздействовать на все фазы воспаления и ингибировать синтез практически всех провоспалительных маркеров, доказанно отражающих неблагоприятное течение COVID-19 и связанных с риском развития ОРДС и сепсиса [13].

Различные схемы применения ГК включены в американские, английские, итальянские и др. протоколы лечения COVID-19. ГК назначаются только пациентам с признаками ЦШ [11].

Учитывая патогенез и изменение лабораторных показателей при цитокиновом шторме, вызванном COVID-19 [14], препараты, воздействующие на систему ИЛ-6, многими авторами указываются как основные для лечения данного состояния [15]. На сегодняшний день доступны препараты с разными мишенями воздействия: ингибиторы ИЛ-6 (олокизумаб [12]) и ингибиторы рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб).

Согласно 9-й версии Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» МЗ РФ [11], таргетную терапию ингибиторами ИЛ-6 (тоцилизумабом или сарилумабом) или ИЛ-1 $\beta$

(канакинумабом) в комбинации с ГК рекомендуется инициировать до развития тяжелого поражения легких с целью подавления цитокинового шторма и предотвращения развития полиорганной недостаточности.

Показаниями для назначения тоцилизумаба, сарилумаба и канакинумаба являются сочетание данных КТ ОГК (значительный объем поражения легочной паренхимы – более 50% (КТ 3–4) с двумя и более признаками):

- снижение SpO<sub>2</sub>;
- СРБ >60 мг/л или рост уровня СРБ в 3 раза на 8–14-й дни заболевания;
- лихорадка >38°C в течение 5 дней;
- число лейкоцитов <3,0×10<sup>9</sup>/л;
- абсолютное число лимфоцитов <1×10<sup>9</sup>/л;
- уровень ферритина крови >500 нг/мл;
- уровень ИЛ-6 >40 пк/мл.

При среднетяжелой форме пневмонии с целью подавления гипервоспаления и предотвращения развития серьезных поражений легких и других органов, обусловленных COVID-19, можно рассматривать назначение ингибиторов янус-киназ – препаратов барицитиниб и тофацитиниб, а также ингибиторов ИЛ-6 олокизумаба и левилимаба.

Показаниями для назначения ингибиторов янус-киназ (тофацитиниба и барицитиниба) и ингибитора ИЛ-6 (олокизумаба и левилимаба) являются сочетание данных КТ ОГК (КТ 2–3 с двумя и более признаками):

- снижение SpO<sub>2</sub>;
- СРБ >30 мг/л;
- лихорадка >38°C в течение 3 дней;
- число лейкоцитов <3,0×10<sup>9</sup>/л;
- абсолютное число лимфоцитов <1,0×10<sup>9</sup>/л.

Для быстрого купирования ЦШ тоцилизумаб назначается в дозе 4–8 мг/кг внутривенно (доза препарата рассчитывается на массу тела) в сочетании с ГК.

Для блокирования цитокинового шторма возможно применение моноклонального антитела к ИЛ-1β – канакинумаба в дозе 4–8 мг/кг внутривенно, который показал высокую эффективность при лечении системного ювенильного идиопатического артрита с гемофагоцитарным синдромом и аутовоспалительных синдромов, в основе механизма развития которых лежит ЦШ.

Однако, несмотря на указанные рекомендации, целевая группа для применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) остается неясной, что отражено в первом глобальном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом испытании III фазы COVACTA, в котором один из представителей данной группы препаратов – тоцилизумаб – не показал преимуществ в достижении основной конечной точки – улучшения клинического статуса у пациентов с пневмонией, связанной с COVID-19 (p=0,36; отношение шансов [95% ДИ]=1,19 [0,81; 1,76]), или ключевой вторичной конечной точки – снижения смертности пациентов (различия смертности к 4-й неделе 0,3% [-7,6%; 8,2%]; p=0,9410) [16]. Учитывая соотношение риск/польза при применении ГИБП в условиях острой вирусной инфекции, увеличение риска развития бактериальной, в т.ч. оппортунистической (грибковой) инфекции [11], представляется целесообразным расширить спектр применения олокизумаба и левилимаба со среднетяжелых пациентов на более тяжелую когорту, в т.ч. с признаками ЦШ.

Важность выделения целевой группы пациентов подтверждается многочисленными результатами ретроспективных и обсервационных исследований, в которых применение ГИБП у узкой популяции пациентов с предикторами цитокинового шторма оказывало выраженный эффект на прогноз и течение COVID [17,18,19,20].

Олокизумаб – первый зарегистрированный в мире отечественный ингибитор ИЛ-6, блокирующий непосредственно ИЛ-6, а не его рецептор. Это препарат гуманизированных моноклональных антител (с присоединенным гипервариабельным участком [complementarity determining region, CDR]), относящихся к изотипу иммуноглобулина G4/каппа, разработанный в качестве антагониста ИЛ-6. Олокизумаб имеет высокую аффинность к человеческому ИЛ-6 и эффективно нейтрализует эффекты ИЛ-6 *in vivo* и *in vitro*, связываясь с сайтом 3 ИЛ-6, обладает способностью блокировать сигнальные пути на этапе сборки гексамерного комплекса ИЛ-6, ИЛ-6Р, gp130 [21]. Олокизумаб не связывается в значительной степени с другими молекулами семейства ИЛ-6 и не влияет на их функционирование, а также не активирует сигнальный путь ИЛ-6 [22].

По мнению ряда авторов, торможение сигнала на этапе сборки гексамерного комплекса ИЛ-6, ИЛ-6Р, gp130 может иметь преимущество: каждая молекула олокизумаба препятствует сборке сигнального комплекса, состоящего из шести молекул (2 ИЛ-6, 2 рецептора к ИЛ-6, 2 gp130) [8,9] при небольшой лекарственной нагрузке пациентов. Препарат входит во Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» МЗ РФ [11], при этом характеризуясь ценовой доступностью в сравнении с другими препаратами данного класса. Таким образом, оценка экономического эффекта переключения пациентов с тяжелым течением COVID-19 с развитием цитокинового шторма на олокизумаб в сравнении с тоцилизумабом является актуальной.

**Цель** – оценка экономического эффекта применения биологической терапии препаратами, воздействующими на систему ИЛ-6: тоцилизумабом, олокизумабом и левилимабом у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и развитием ЦШ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Для оценки экономического эффекта переключения пациентов с тяжелым течением COVID-19 с развитием ЦШ на олокизумаб в сравнении с тоцилизумабом и левилимабом был реализован проект, позволяющий рассчитать экономические затраты системы здравоохранения РФ на ведение таких пациентов в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Для этого на основании имеющихся эпидемиологических данных было рассчитано количество пациентов, которым, согласно 9-й версии Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» МЗ РФ [11], требуется назначение таргетной биологической терапии (табл. 1).

Следует отметить, что данные о распространенности синдрома гипервоспалительной реакции были получены на основании данных ретроспективного когортного исследования, проведенного на базе Университетского колледжа Лондона и Ньюкасл-апон-Тайн в Великобритании. Гипервоспалительная реакция определялась как концентрация С-реактивного белка более 150 мг/л, или удвоение в течение 24 ч от более чем 50 мг/л, или концентрация ферритина более 1500 мкг/л [25], что даже выше, чем существующие критерии 9-й версии Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» МЗ РФ [11]. Таким образом, количество пациентов может быть даже выше расчетного, однако в условиях отсутствия релевантных отечественных данных такое распределение пациентов было принято в качестве допущения.

Распределение поступивших в ОРИТ пациентов по КТ-степени поражения легких и респираторной поддержке взято из отечественного ретроспективного исследования, проведенного на

**Таблица 1.** Количество пациентов, которым требуется назначение таргетной биологической терапии.  
Table 1. Number of patients requiring targeted biological therapy.

Пациенты / Patients	Доля, % / Share, %	Число пациентов, чел. / Number of patients, N	Источник / Source
Зараженные за день / Infected patients per day	100,00%	5363	[3]
Больные, поступающие в реанимацию / Patients accepted to ICU	5,00%	268	[23]
Пациенты с КТ 3–4 / Patients with CT 3–4	81,40%	218	[24]
Пациенты, у которых возникает ЦШ / Patients that developed CS	33,00%	72	[25]

Примечание. КТ 3–4 – компьютерная томография легких 3–4-й степени; ЦШ – цитокиновый шторм.  
Note. CT 3–4 – computed tomography of the lungs 3–4th degrees; CS – cytokine storm.

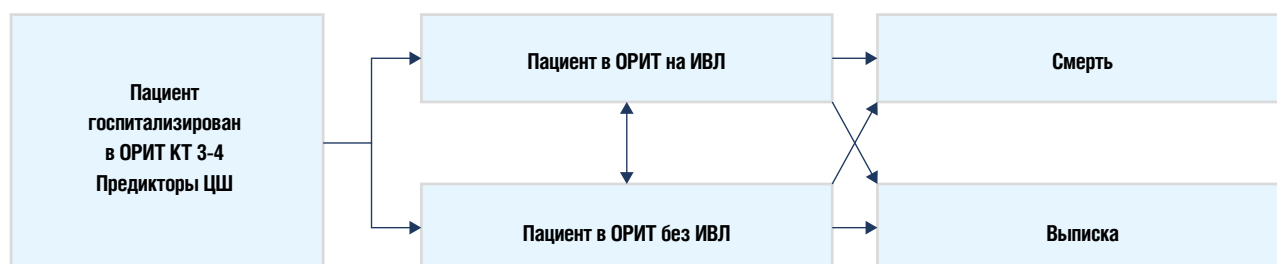
основании данных пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии COVID-центра ФГБУ ФНКЦ ФМБА России [24].

В качестве источника эффективности использовали данные проспективного исследования с историческим контролем CHIC study, проведенного в Нидерландах [26]. Выбор источника эффективности определялся дизайном исследования, который характеризовался высокой степенью соответствия отечественным рекомендациям по ведению таких пациентов [11]. В группе активной терапии пациенты с COVID-19-ассоциированным синдромом цитокинового шторма, определяемым как быстрое респираторное ухудшение, плюс минимум два из трех биомаркеров со значительным повышением (С-реактивный белок >100 мг/л; ферритин >900 мкг/л; D-димер >1500 мкг/л), получали высокие дозы метилпреднизолона внутривенно в течение пяти дней подряд (250 мг в 1-й день, а затем 80 мг во 2–5-й дни). Если респираторное состояние не

На основании полученных данных была построена марковская модель, предполагавшая, что поступивший в ОРИТ пациент с тяжелой формой COVID-19, КТ 3–4-й степени и ЦШ, распределялся в различные группы респираторной поддержки (34,3% находились на кислородотерапии без ИВЛ, 65,7% нуждались в ИВЛ [24]). Конечными состояниями модели были выписка из ОРИТ либо смертельный исход (рис. 1).

Таким образом, была сформирована динамика пациентопотока больных с COVID-19 за 20-дневный цикл, что соответствует продолжительности CHIC-study [26] и отечественным данным о средней продолжительности пребывания пациентов на ИВЛ – 14–21 день [28].

Прямые медицинские затраты на оказание помощи при COVID-19 (нахождение пациента в ОРИТ) были рассчитаны в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 7 декабря 2019 г. № 1610 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам



**Рисунок 1.** Марковская модель.

Примечание. КТ 3–4 – компьютерная томография легких 3–4-й степени; ЦШ – цитокиновый шторм; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Figure 1. Markov model.

Note. CT 3–4 – computed tomography of the lungs 3–4th degrees; CS – cytokine storm; OPIU – Intensive Care Unit; IUVL – artificial pulmonary ventilation.

улучшилось в достаточной степени, на 4-е сутки назначался блокатор рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаб (8 мг/кг массы тела, однократная инфузия). Контрольные пациенты были ретроспективно отобраны из пула пациентов (n=350), поступивших в период с 7 по 31 марта, и сопоставлены один к одному с пролеченными пациентами по полу и возрасту. Первичным результатом было достижение  $\geq 2$  стадий улучшения по шкале из семи пунктов, одобренной ВОЗ для исследований COVID [27]. Вторичными исходами были госпитальная летальность и потребность в ИВЛ.

Всего назначение тоцилизумаба потребовалось у 43% пациентов. При этом пациенты, получавшие активную терапию, имели на 79% более высокую вероятность достижения первичного результата (ОР: 1,8; 95% ДИ от 1,2 до 2,7), на 65% меньший риск смертности (ОР: 0,35; 95% ДИ от 0,19 до 0,65). Потребность в ИВЛ у них также была на 71% меньше (НР: 0,29; 95% ДИ от 0,14 до 0,65). Эффекты лечения оставались неизменными при анализе чувствительности.

медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов»<sup>1</sup> и Тарифному соглашению на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2020 год от 30.12.2019 г. Согласно постановлению, учет первого койко-дня допускается при нахождении пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии 12 ч и более.

Учет медицинской помощи, оказанной пациенту в отделении анестезиологии и реанимации:

- от 12 ч до 48 ч включительно – осуществляется с применением кода 83010;
- свыше 48 ч до 96 ч включительно – осуществляется с применением кода 83020;
- свыше 96 ч до 144 ч включительно – с применением кода 83030;
- свыше 144 ч до 192 ч включительно – с применением кода 83040;
- свыше 192 ч – с применением кода 83050.

<sup>1</sup> Правительство РФ. Официальный сайт. [Электронный ресурс] URL: <http://government.ru/docs/38547/>. Дата обращения: 11.11.2020.

Итоговые затраты, связанные с нахождением пациента в ОРИТ при лечении COVID-19, представлены в **таблице 2**.

Стоит отметить тот факт, что оплата нахождения в ОРИТ для таких пациентов очень специфична для регионов. Так, при оплате по системе КСГ субъект Российской Федерации вправе дополнительно выделять в рамках КСГ, утвержденных на федеральном уровне, подгруппы для случаев органной дисфункции с учетом установленных критериев (оценка по шкале SOFA не менее 5 баллов и непрерывное проведение ИВЛ в течение 72 ч и более)<sup>2</sup>. При анализе текущей ситуации в регионах отмечена выраженная разнородность подходов к оплате,

В Санкт-Петербурге выделены отдельные тарифы на реанимационные пособия при оказании медицинской помощи в стационарных условиях взрослому населению с COVID-19<sup>4</sup> (**табл. 3**).

Таким образом, оплата нахождения в ОРИТ для таких пациентов зависит от региона.

Стоимость лекарственных препаратов сравнения определялась по данным Государственного реестра предельных отпускных цен (ГРЛС, расчет проводился 29 октября 2020 г.). При расчете стоимости терапии дополнительно учитывался НДС (10%) и 11,84% оптовая надбавка по данным ФАС о предельных размерах оптовых надбавок и предельных размерах розничных надбавок к ценам на жизненно

**Таблица 2.** Стоимость нахождения пациента с COVID-19 в ОРИТ, руб.

**Table 2.** Cost of ICU service for a patient with COVID-19, rub.

83010	Реанимация 1-й категории сложности / Resuscitation and management of 1st degree	17 047,26
83020	Реанимация 2-й категории сложности / Resuscitation and management of 2nd degree	97 193,09
83030	Реанимация 3-й категории сложности / Resuscitation and management of 3rd degree	139 188,75
83040	Реанимация 4-й категории сложности / Resuscitation and management of 4th degree	178 017,75
83050	Реанимация 5-й категории сложности / Resuscitation and management of 5th degree	221 825,88

*Примечание.* ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

*Note.* ICU – Intensive Care Unit.

**Таблица 3.** Тарифы на реанимационные пособия при оказании медицинской помощи в стационарных условиях взрослому населению.

**Table 3.** Triffs for resuscitation service for adult patients in the inpatient conditions.

Код тарифа по КСГ / Tariff code by DRG	Название КСГ / DRG	Тариф, руб. / Tariff, rub
261344	Реанимационное пособие с проведением дифференциальной диагностики критических состояний / Resuscitation service with differentiated diagnostics for critical condition	59 827,10
431010	Реанимация 1-й категории сложности (до 24 ч включительно) / Resuscitation service of 1st degree (up to 24 hours)	15 117,20
431020	Реанимация 2-й категории сложности (от 25 до 72 ч включительно) / Resuscitation service of 2nd degree (25–72 hours)	32 842,50
431030	Реанимация 3-й категории сложности (от 4 до 5 сут. включительно) / Resuscitation service of 3rd degree (4–5 days)	55 285,40
431040	Реанимация 4-й категории сложности (от 6 до 9 сут. включительно) / Resuscitation service of 4th degree (6–9 days)	80 711,50
431050	Реанимация 5-й категории сложности (от 10 сут.) / Resuscitation service of 5th degree (from 10 days)	138 187,60
431060	Реанимация для пациентов с тяжелыми осложненными формами гриппа (от 14 сут.) / Resuscitation service for patients with severe complicated forms of the disease (from 14 days)	193 461,80

*Примечание.* КСГ – клинико-статистические группы.

*Note.* DRG – Diagnosis-related groups.

например, выделение подгрупп КСГ st12.013 в Челябинской области<sup>3</sup>:

- КСГ st12.013.1 «Грипп и пневмония с синдромом органной дисфункции (тяжелое течение COVID-19)» (код 930) при условии непрерывного проведения искусственной вентиляции легких в течение 120–240 ч (it5);
- КСГ st12.013.4 «Грипп и пневмония с синдромом органной дисфункции (крайне тяжелое течение COVID-19)» (код 938) при условии непрерывного проведения искусственной вентиляции легких более 240 ч (it6).

необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации (данные по состоянию на 10.02.2020 г.) [29] (**табл. 4**).

В качестве допущения рассматривали, что флакон препарата не делили на две инъекции (для метилпреднизолона). Тоцилизумаб вводили в/в в дозе 8 мг/кг массы тела (максимум 800 мг), ололизумаб вводили п/к в дозе 64 мг, левалимаб – в дозе 324 мг.

При условии, что более эффективная стратегия ГК+ГИБП требует больших затрат на достижение единицы эффективности, чем

<sup>2</sup> Министерство здравоохранения РФ, Федеральный фонд обязательного медицинского страхования. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС на 2020 г. (Совместное письмо от 12.12.2019 Министерства здравоохранения Российской Федерации № 11-7/И/2-11779 и Федерального фонда обязательного медицинского страхования №17033/26-2/и) URL: <http://www.ffoms.ru/documents/the-orders-oms/>. Дата обращения: 11.11.2020.

<sup>3</sup> Техэксперт. URL: <http://docs.cntd.ru/document/570706006>. Дата обращения: 11.11.2020.

<sup>4</sup> Приложение № 8 к Генеральному тарифному соглашению на 2020 год URL: [https://www.gb40.ru/uploads/files/normdoki/gts/\\_801.01.2020-ptil8.pdf](https://www.gb40.ru/uploads/files/normdoki/gts/_801.01.2020-ptil8.pdf). Дата обращения: 11.11.2020.

стандартная терапия, определяли инкрементальный показатель «затраты-эффективность» (ICER) по формуле:

$$ICER = (Cost\ 1 - Cost\ 2) / (Ef1 - Ef2),$$

где ICER – инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность»; Ef1 – эффективность лечения при использовании 1-го метода; Ef2 – эффективность лечения при использовании 2-го метода; Cost 1, Cost 2 – затраты на использование 1-го и 2-го методов соответственно.

Данный показатель отражает стоимость дополнительной единицы эффективности, то есть дополнительной сохраненной жизни при добавлении ГК+ГИБП к стандартной терапии.

Следует отметить, что данных об эффективности олокизумаба при COVID-19 на настоящий момент нет, поэтому экстраполяция результатов применения тоцилизумаба на олокизумаб является допущением исследования. В качестве гипотезы было принято следующее утверждение: поскольку мишенью действия препаратов является система ИЛ-6, эффективность препаратов будет сопоставима. Олокизумаб обладает сопоставимой безопасностью с тоцилизумабом и сарилумабом. Однако в исследовании длительностью 24 недели и 20-недельным периодом оценки безопасности терапии олокизумабом, не было ни одного случая анафилаксии, перфорации кишечника или больших сердечно-сосудистых нежелательных явлений (острая сердечно-сосудистая смерть, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, незапланированная реваскуляризация), зарегистрированных для тоцилизумаба и сарилумаба [30, 31].

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Анализ затрат при применении метилпреднизолона в сочетании с тоцилизумабом в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией показал, что данный режим терапии позволит дополнительно избежать 15 случаев летального исхода и дополнительные 15 пациентов выпишутся из ОРИТ в 20-дневный срок при применении у расчетных 72 пациентов. При этом применение данного режима терапии ассоциировано с увеличением затрат на 4 149 845,21 руб. за 20 дней. Инкрементальная стоимость одной сохраненной жизни при применении метилпреднизолона в сочетании с тоцилизумабом составит 278 500,59 руб. (табл. 5).

В связи с отсутствием в РФ официально утвержденной методики определения порога готовности платить (ПГП), который отражает дополнительные затраты, которые готово нести общество за одну дополнительную единицу эффективности (инкрементальную стоимость одной сохраненной жизни), для определения ПГП была использована методика, предложенная отечественными исследователями. Согласно данной методике, в том случае, когда инкрементальная стоимость единицы эффективности более эффективного ЛП не превышает величины одного ВВП на душу населения, такое медицинское вмешательство считается рентабельным [32]. В соответствии с данными Федеральной службы государственной статистики ВВП РФ в 2019 г. составил 110 046,052 млрд руб., население РФ в среднем за 2019 г. – 146 764 655 человек [33, 34]. Таким образом, ВВП на душу населения составляет 749 813 руб. и полученное значение инкрементальной стоимости одной сохраненной жизни не превышает данное значение, что говорит об экономической рентабельности интенсификации терапии COVID-19.

Таблица 4. Стоимость терапии COVID-19.  
Table 4. The cost of COVID-19 therapy.

МНН / INN	Лекарственная форма / Pharmaceutical form	Предельная цена, руб. (без НДС) ссылка на источник - ГРЛС / Maximum price, rub (without VAT), reference to SRM	Стоимость ГРЛС+10% НДС+11,84% оптовой надбавки / Cost of SRM + 10% VAT+11.84% of wholesale charge	Стоимость одного введения, руб. / Cost of 1 administration, rub
Метилпреднизолон / Methylprednisolone	Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг, флаконы, пачки картонные / Lyophilisate for the preparation of a solution for i.v. and i.m. injection, 250 mg, bottle, carton pack	260,51	320,49	320,49
Тоцилизумаб / Tocilizumab	Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл, 10 мл № 1 / Concentrate for the preparation of a solution for infusions, 20 mg/ml, 10 ml No. 1	18 306,93	22 521,92	90 087,67
Олокизумаб / Ollokizumab	Раствор для подкожного введения, 160 мг/мл, 0,4 мл во флаконе, № 1 / Solution for s/c injection, 160 mg/ml, 0.4 ml in a bottle, No. 1	39 000,00	47 979,36	47 979,36
Левилимаб / Levilimab	Раствор для п/к введения, 180 мг/мл, 0,9 мл, шприцы, № 2 / Solution for s/c injection, 180 mg/ml, 0.9 ml, syringes, No. 2	47 531,10	58 474,66	58 474,66

Примечание. ГРЛС – Государственный реестр лекарственных средств; НДС – налог на добавленную стоимость.  
Note. SRM – State Register of Medicines; VAT – value-added tax.

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](mailto:info@irbis-1.ru)



**Таблица 5.** Результаты анализа затрат и анализа «затраты-эффективность» на одного пациента при применении метилпреднизолона в сочетании с тоцилизумабом в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией (когорты – 72 пациента, горизонт моделирования – 20 дней).

**Table 5.** Results of the cost-effectiveness analysis per one patient indicated methylprednisolone in combination with tocilizumab in addition to standard therapy in comparison to standard therapy (cohort 72 patients, horizon of modeling – 20 days).

Возможности лекарственной терапии ЦШ при COVID-19 / Possibilities of pharmacotherapy for CS in patients with COVID-19			
Показатель / Parameter	С терапией ЦШ / With CS therapy	Без терапии ЦШ / Without CS therapy	Разница / Difference
Лекарственная терапия / Pharmacotherapy	2 790 010,32	0,00	2 790 010,32
Затраты системы ОМС / Costs for the compulsory medical insurance	16 485 166,57	15 125 331,68	1 359 834,89
Общие затраты / Total cost	19 275 176,89	15 125 331,68	4 149 845,21
Умерло / Lethal cases	11	26	-15
Выписано / Discharged	30	15	15
Инкрементальная стоимость одной сохраненной жизни / Incremental cost of one preserved life	278 500,59		

Примечание. ЦШ – цитокиновый шторм; ОМС – обязательное медицинское страхование.

Note. CS – cytokine storm; CMI – compulsory medical insurance.

**Таблица 6.** Результаты анализа затрат и анализа «затраты-эффективность» на одного пациента при применении метилпреднизолона в сочетании с тоцилизумабом, олокизумабом или левилимабом (когорты – 72 пациента, горизонт моделирования – 20 дней).

**Table 6.** Results of the cost-effectiveness analysis per one patient who was indicated methylprednisolone in combination with tocilizumab, olokizumab, or levilimab (cohort 72 patients, horizon of modeling – 20 days).

Возможности лекарственной терапии ЦШ при COVID-19 / Possibilities of pharmacotherapy for CS in patients with COVID-19			
Показатель / Parameter	С тоцилизумабом / With tocilizumab	С олокизумабом / With olokizumab	С левилимабом / With levilimab
Лекарственная терапия / Pharmacotherapy	2 790 010,32	1 538 311,33	1 850 291,48
Затраты системы ОМС / Costs for the compulsory medical insurance	16 485 166,57	16 485 166,57	16 485 166,57
Общие затраты / Total costs	19 275 176,89	18 023 477,90	18 335 458,05
Инкрементальная стоимость одной сохраненной жизни / Incremental cost of one preserved life	278 500,59	194 497,72	215 435,04

Примечание. ЦШ – цитокиновый шторм.

Note. CS – cytokine storm.

При экстраполяции результатов эффективности тоцилизумаба на олокизумаб и левилимаб показано, что режим терапии метилпреднизолоном в сочетании с олокизумабом в добавление к стандартной терапии является наиболее экономически выгодной стратегией терапии. Инкрементальная стоимость одной сохраненной жизни при применении метилпреднизолона в сочетании с олокизумабом составит 194 498 руб., что на 30% ниже, чем аналогичный показатель для тоцилизумаба и на 10,8% ниже, чем для левилимаба (табл. 6).

При этом сокращение затрат системы здравоохранения при принятии гипотезы о равной эффективности тоцилизумаба, олокизумаба и левилимаба за счет сокращения затрат на лекарственную терапию составит 1 251 698,99 руб. на 72 пациента при сравнении олокизумаба с тоцилизумабом и 939 718,84 руб. на 72 пациента при сравнении олокизумаба с левилимабом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

По результатам исследования можно зафиксировать главный и важный результат: препараты, воздействующие на систему ИЛ-6, в сочетании с ГК являются затратной-эффективной опцией терапии как среднетяжелых, так и более тяжелой когорты пациентов с COVID-19, в т.ч. с признаками развития цитокинового шторма. Данная группа препаратов указывается как основная для лечения данного состояния.

В дальнейшем по мере накопления клинического опыта использования данной группы препаратов у пациентов с COVID-19 перспективным направлением может стать исследование олокизумаба на более ранних стадиях развития ЦШ.

В соответствии с действующими на момент проведения исследования временными методическими рекомендациями Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), при среднетяжелой форме пневмонии с целью подавления гипертрофического воспаления и предотвращения развития серьезных поражений легких и других органов, обусловленных COVID-19», рассматривается назначение ингибиторов ИЛ-6 олокизумаба и левилимаба.

Вместе с этим исследователи приходят к заключению, что сокращение затрат системы здравоохранения при принятии гипотезы о равной эффективности тоцилизумаба, олокизумаба и левилимаба за счет сокращения затрат на лекарственную терапию, составит 1 251 698,99 руб. на 72 пациента при сравнении олокизумаба с тоцилизумабом и 939 718,84 руб. на 72 пациента при сравнении олокизумаба с левилимабом.

## Ограничения

Ограничением исследования является экстраполяция результатов исследования эффективности тоцилизумаба на олокизумаб и левилимаб.

## Restrictions

Restrictions of the study concern the extrapolation of the results of the study on the effectiveness of tocilizumab on olokizumab and levilimab.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Andersen K. G. et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature medicine*. 2020; 26 (4): 450–452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>.
2. Hu B. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*. 2020; 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.
3. Онлайн статистика коронавируса Covid-19 в России [Электронный ресурс] URL: <https://coronavirus-monitor.ru/coronavirus-v-rossii/>. Дата обращения: 10.09.2020.
4. Гриневиц В.Б., Губонина И.В., Дощицин В.Л., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Педь В.И., Сас Е.И., Сыров А.В., Тарасов А.В., Тарзиманова А.И., Ткачева О.Н., Трухан Д.И. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19 (4): 2630. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>.
5. Violi F. et al. Hypercoagulation and antithrombotic treatment in coronavirus 2019: a new challenge. *Thrombosis and haemostasis*. 2020; 120 (6): 949. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710317>.
6. 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 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020; 323: 13. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
7. Lazererini M., Putoto G. COVID-19 in Italy: momentous decisions and many uncertainties. *The Lancet Global Health*. 2020; 8 (5): e641–e642. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30110-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30110-8).
8. Moore J. B., June C. H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020; 368 (6490): 473–474. <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>.
9. Lu S. et al. Effectiveness and safety of glucocorticoids to treat COVID-19: a rapid review and meta-analysis. *Annals of translational medicine*. 2020; 8 (10). <https://doi.org/10.21037/atm-20-3307>.
10. Conticini E. et al. COVID-19 pneumonia in a large cohort of patients treated with biological and targeted synthetic antirheumatic drugs *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020; <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217681>.
11. Камкин Е. Г. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 9 (26.10.2020). М.: Министерство Здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс] URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/MP\\_COVID-19\\_%28v.9%29.pdf?1603730062](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/MP_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062). Дата обращения: 11.11.2020.
12. Li H. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *The Lancet*. 2020; 395 (10235): 1517–1520. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
13. Cárdenas G. et al. Role of Systemic and Nasal Glucocorticoid Treatment in the Regulation of the Inflammatory Response in Patients with Sars-Cov-2 Infection. *Archives of Medical Research*. 2020; <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.10.014>
14. Aziz M., Fatima R., Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2020. 92 (11): 2283–2285. <https://doi.org/10.1002/jmv.25948>.
15. Liu B. et al. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *Journal of Autoimmunity*. 2020; 111: 102452. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102452>.
16. An update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia [Электронный ресурс] URL: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-07-29.htm>. Дата обращения: 11.11.2020.
17. Guaraldi G. et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2020; 2 (8): e474–e484. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9).
18. Della-Torre E. et al. Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020; 79: 1277–1285. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218122>.
19. Russell B. et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19—a systematic review of current evidence. *Ecan-cermedicalscience*. 2020; 14. <http://dx.doi.org/10.3332/ecancer.2020.1022>.
20. Caracciolo M. et al. Case Report: Canakinumab for the Treatment of a patient with COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Frontiers in Immunology*. 2020; 11: 1942. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.01942>.
21. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017; 55 (6): 590–599.
22. Артлегия (олокизумаб). Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. ЛП-006218 Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ [Электронный ресурс] URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Дата обращения: 03.12.2020.
23. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. М. 2020; 71 с.
24. Клыпа Т. В. и др. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии. предикторы тяжелого течения. *Клиническая практика*. 2020; 11 (2): 6–20.
25. Manson J. J. et al. COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: a retrospective longitudinal cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2020; [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30275-7](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30275-7).
26. Ramiro S. et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the chiC study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020; 79 (9): 1143–1151. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218479>.
27. WHO R&D Blueprint. Novel coronavirus, outline of designs for experimental therapeutics, 2020. [Электронный ресурс] URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330695/WHO-HEO-RDBlueprintnCoV-2020.5-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Дата обращения: 03.12.2020.
28. Камкин Е. Г. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Краткая версия. [Электронный ресурс] URL: [https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/204/attach/COVID\\_pocketbook\\_v6.pdf](https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/204/attach/COVID_pocketbook_v6.pdf). Дата обращения: 03.12.2020.
29. Данные о предельных размерах оптовых надбавок и предельных размерах розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации (данные на 10 февраля 2020) [Электронный ресурс] URL: <https://fas.gov.ru/documents/686367>. Дата обращения: 10.02.2020.
30. Nasonov E., Fatenejad S., Korneva E., Krechikova D., Maslyansky A., Plaksina T., Stanislav M., Stoilov R., Tyabut T., Yakushin S., Zonova E., Genovese M.C. Safety and Efficacy of Olokizumab in a Phase III Trial of Patients with Moderately to Severely Active, Rheumatoid Arthritis Inadequately Controlled by Methotrexate – CREDO1 Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (10).
31. Nasonov E., Stoilov R., Tyabut T., Genovese M.C. Olokizumab, Monoclonal Antibody Against IL6, in Patients with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Inadequately Controlled by Methotrexate: Efficacy and Safety Results of Phase III CREDO-1 Study. EU-LAR2020, abstract book, OP0021.
32. Фармакоэкономика для вузов: учеб. пособие / П. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, В. Г. Серпик. Ростов-на-Дону. 2017; 237.

33. Федеральная служба государственной статистики. Валовой внутренний продукт, годовые данные. [Электронный ресурс] URL: [https://www.gks.ru/storage/mediabank/tab1\(2\).htm](https://www.gks.ru/storage/mediabank/tab1(2).htm). Дата обращения: 10.02.2020.

34. Федеральная служба государственной статистики. Численность постоянного населения в среднем за год. [Электронный ресурс] URL: <https://showdata.gks.ru/report/278930/>. Дата обращения: 10.02.2020.

## REFERENCES

- Andersen K. G. et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature medicine*. 2020; 26 (4): 450–452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>.
- Hu B. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*. 2020; 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.
- Online statistics of the coronavirus Covid-19 in Russia (in Russ) [Electronic resource] URL: <https://coronavirus-monitor.ru/coronavirus-v-rossii/>. Accessed: 10.09.2020.
- Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Ped V.I., Sas E.I., Syrov A.V., Tarasov A.V., Tarzimanova A.I., Tkacheva O.N., Trukhan D.I. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19 (4): 2630. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>.
- Violi F. et al. Hypercoagulation and antithrombotic treatment in coronavirus 2019: a new challenge. *Thrombosis and haemostasis*. 2020; 120 (6): 949. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710317>.
- 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 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020; 323: 13. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- Lazzerini M., Putoto G. COVID-19 in Italy: momentous decisions and many uncertainties. *The Lancet Global Health*. 2020; 8 (5): e641–e642. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30110-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30110-8).
- Moore J. B., June C. H. June. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020; 368 (6490): 473–474. <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>.
- Lu S. et al. Effectiveness and safety of glucocorticoids to treat COVID-19: a rapid review and meta-analysis. *Annals of translational medicine*. 2020; 8 (10). <https://doi.org/10.21037/atm-20-3307>.
- Coticini E. et al. COVID-19 pneumonia in a large cohort of patients treated with biological and targeted synthetic antirheumatic drugs *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020; <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217681>.
- Kamkin E. G. et al. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 9 (10/26/2020). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation (in Russ) [Electronic resource] URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/MP\\_COVID-19\\_%28v.9%29.pdf?1603730062](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/MP_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062). Accessed: 11.11.2020.
- Li H. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *The Lancet*. 2020; 395 (10235): 1517–1520. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
- Cárdenas G. et al. Role of Systemic and Nasal Glucocorticoid Treatment in the Regulation of the Inflammatory Response in Patients with Sars-Cov-2 Infection. *Archives of Medical Research*. 2020; <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.10.014>
- Aziz M., Fatima R., Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2020. 92 (11): 2283–2285. <https://doi.org/10.1002/jmv.25948>.
- Liu B. et al. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *Journal of Autoimmunity*. 2020; 111: 102452. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102452>.
- An update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia [Electronic resource] URL: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-07-29.htm>. Accessed: 11.11.2020.
- Guaraldi G. et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2020; 2 (8): e474–e484. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9).
- Della-Torre E. et al. Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020; 79: 1277–1285. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218122>.
- Russell B. et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19—a systematic review of current evidence. *Ecancermedicalscience*. 2020; 14. <http://dx.doi.org/10.3332/ecancer.2020.1022>.
- Caracciolo M. et al. Case Report: Canakinumab for the Treatment of a patient with COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Frontiers in Immunology*. 2020; 11: 1942. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.01942>.
- Nasonov E.L., Lila A.M. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Rheumatology Science and Practice*. 2017; 55 (6): 590–599. (In Russ.)
- Artlegia (olokizumab). Instructions for the medical use of the medicinal product. LP-006218 State Register of Medicines of the Ministry of Health of the Russian Federation
- New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention. Moscow. 2020; 71 с. (in Russ)
- Klypa T.V. et al. Clinical characteristics of patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit. predictors of severe course. *Klinicheskaya praktika*. 2020; 11 (2): 6–20. (in Russ).
- Manson J. J. et al. COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: a retrospective longitudinal cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2020; [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30275-7](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30275-7).
- Ramiro S. et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the chiC study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020; 79 (9): 1143–1151. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218479>.
- WHO R&D Blueprint. Novel coronavirus, outline of designs for experimental therapeutics, 2020. [Electronic resource] URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330695/WHO-HEO-RDBlueprintCoV-2020.5-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Accessed: 03.12.2020.
- Kamkin E. G. et al. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Short version. (in Russ) [Electronic resource] URL: [https://stopkoronavirus.pf/ai/doc/204/attach/COVID\\_pocketbook\\_v6.pdf](https://stopkoronavirus.pf/ai/doc/204/attach/COVID_pocketbook_v6.pdf). Accessed: 03.12.2020.
- Data on the maximum amount of wholesale markups and the maximum amount of retail markups to prices for vital and essential medicines established in the constituent entities of the Russian Federation (data as of February 10, 2020) (in Russ) [Electronic resource] URL: <https://fas.gov.ru/documents/686367>. Accessed: 10.02.2020.
- Nasonov E., Fatenejad S., Korneva E., Krechikova D., Maslyansky A., Plaksina T., Stanislav M., Stoilov R., Tyabut T., Yakushin S., Zonova E., Genovese M.C. Safety and Efficacy of Olokizumab in a Phase III Trial of Patients with Moderately to Severely Active, Rheumatoid Arthritis Inadequately Controlled by Methotrexate – CREDO1 Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (10). (in Russ).
- Nasonov E., Stoilov R., Tyabut T., Genovese M.C. Olokizumab, Monoclonal Antibody Against IL6, in Patients with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Inadequately Controlled by Methotrexate: Efficacy and Safety Results of Phase III CREDO-1 Study. EU-LAR2020, abstract book, OP0021.

32. Pharmacoeconomics for universities: textbook. allowance / R. I. Yagudina, A. Yu. Kulikov, V. G. Serpik. Rostov-on-Don. 2017; 237. (in Russ).
33. Federal State Statistics Service. Gross domestic product, annual data (in Russ) [Electronic resource] URL: [https://www.gks.ru/storage/mediabank/tab1\(2\).htm](https://www.gks.ru/storage/mediabank/tab1(2).htm). Дата обращения: 10.02.2020.
34. Federal State Statistics Service. The number of resident population on average per year (in Russ) [Электронный ресурс] URL: <https://showdata.gks.ru/report/278930/>. Дата обращения: 10.02.2020.

**Сведения об авторах:**

*Фролов Максим Юрьевич* – к.м.н., доцент кафедры фармакологии и фармации ИНМФО ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России; зав. лабораторией информатизации и цифровизации здравоохранения ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр». ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0389-560X>; Scopus Author ID: 35193977700; WoS Researcher ID: F-8355-2015; РИНЦ SPIN-код: 7585-1728.

*Саласюк Алла Сергеевна* – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6611-9165>. РИНЦ SPIN-код: 2651-2916. E-mail: [salasyukas@outlook.com](mailto:salasyukas@outlook.com).

*Рогов Владимир Александрович* – к.ф.н., старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения ИНМФО ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России; старший научный сотрудник лаборатории информатизации и цифровизации здравоохранения ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр» ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2164-2323>.

**About authors**

*Maxim Yu. Frolov* – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology and Pharmacy, Volgograd State Medical University; Head of the Laboratory of informatization and digitalization of healthcare, Volgograd medical scientific center. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0389-560X>; Scopus Author ID: 35193977700; WoS Researcher ID: F-8355-2015; RSCI SPIN-code: 7585-1728.

*Alla S. Salasyuk* – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6611-9165>. RSCI SPIN-code: 2651-2916. E-mail: [salasyukas@outlook.com](mailto:salasyukas@outlook.com).

*Vladimir A. Rogov* – PhD (pharmaceutical sciences) Assistant of Professor of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Medical and Pharmaceutical Merchandising, Volgograd State Medical University; Senior Researcher of the Laboratory of informatization and digitalization of healthcare, Volgograd Medical Research Center. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2164-2323>.