

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ТОЦИЛІЗУМАБУ У ХВОРИХ НА COVID-19 В ІВАНО- ФРАНКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

І.Г. Грижак¹, О.Я. Пришляк¹, О.В. Маринчак¹, Р.М. Мізюк¹, О.В. Копчак¹,
В.І. Кваснюк¹, М.В. Прокопович¹, М.В. Прокоф'єв¹, А.В. Кучер², Л.Й. Самотовка³

¹Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

²КНП «Івано-Франківська обласна клінічна інфекційна лікарня» ІФОР, м. Івано-Франківськ

³КНП «Калуська центральна районна лікарня», м. Калуш

Резюме. Вступ. Для усунення ефектів «цитокінового шторму» у хворих на COVID-19 призначають глюкокортикостероїди, а в тяжких випадках — тоцилізумаб.

Мета. Вивчити ефективність тоцилізумабу у хворих на коронавірусну хворобу COVID-19 із тяжким перебігом та дихальною недостатністю в умовах відділення інтенсивної терапії.

Матеріал і методи. Ретроспективний аналіз 20 випадків захворювання на COVID-19 із критичним перебігом. Середній вік пацієнтів — $59,8 \pm 1,9$ року. Пацієнти перебували у відділенні інтенсивної терапії, I група — 10 осіб отримували тоцилізумаб із курсовою дозою 800 мг; II група — 10 осіб тоцилізумаб не отримували. Пацієнти обох груп не отримували протівірусні засоби та внутрішньовенний людський нормальний імуноглобулін. Визначали коагулограму, СРБ, D-димери, ІЛ-6, прокальцитонін. Статистична обробка результатів проводилася непараметричними методами з використанням U-критерію Манна — Вітні і критерію знаків G.

Результати. У групі I спостерігався лейкоцитоз у межах $8,9-15,5 \times 10^9$ /л, лімфопенія — у межах $0,69-2,1 \times 10^9$ /л, еозинопенія — 0-1%, нейтрофільно-лімфоцитарний індекс — 3,1-14,9; ШОЕ — 24-53 мм/год, СРБ — 58-125 мг/л, ІЛ-6 — 109-2196 пг/мл, прокальцитонін — 0,6-4,7 нг/мл. У II групі дані показники мали аналогічне значення. У результаті застосування тоцилізумабу не спостерігалось значного клінічного покращення загального стану пацієнтів. У I групі 7 (70,0%) пацієнтів померли, а летальність у II групі становила 5 (50%) осіб, $p > 0,05$. Виявлено факт появи гіперлейкоцитозу ($26,4-39,4 \times 10^9$ /л) у частини пролікованих тоцилізумабом хворих — 6 (60,0%), який виникав через 1-2 дні після введення препарату й утримувався впродовж 13-20 днів, якщо пацієнти виживали.

Висновки. Призначення тоцилізумабу в курсовій дозі 800 мг не дало статистично достовірного ефекту підвищення виживаності хворих на COVID-19 із критично тяжким перебігом у зв'язку з відсутністю попереднього призначення протівірусних засобів та раціональної корекції антибіотикотерапії.

Ключові слова: вірусна інфекція, бактерії, пневмонія, цитокіни, імунотерапія.



УДК 615.37+616-036.21+616.9

DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.28

© І.Г. Грижак, О.Я. Пришляк,
О.В. Маринчак, Р.М. Мізюк,
О.В. Копчак, В.І. Кваснюк,
М.В. Прокопович, М.В. Прокоф'єв,
А.В. Кучер, Л.Й. Самотовка

Experience of tocilizumab using in patients with COVID-19 in the Ivano-Frankivsk region

I.H. Hryzhak¹, O.Ya. Pryshlyak¹, O.V. Marynychak¹, R.M. Mizyuk¹, O.V. Kopchak¹, V.I. Kvasnyuk¹, M.V. Prokopovich¹, A.V. Kucher², L.Y. Samotovka³

¹Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk

²NCE «Ivano-Frankivsk Regional Clinical Infectious Disease Hospital» IFOP, Ivano-Frankivsk

³NCE «Kalush Central District Hospital», Kalush

Abstract. Introduction. To eliminate the effects of the «cytokine storm» in patients with COVID-19 glucocorticosteroids are prescribed, and in severe cases — tocilizumab.

Aim. To study the effectiveness of tocilizumab in patients with the severe course of the coronavirus disease COVID-19 and respiratory failure in the intensive care unit.

Material and methods. Retrospective analysis of 20 cases of COVID-19 with a critical course in the intensive care unit. The average age of patients was 59.8 ± 1.9 years. Group I included 10 individuals who received tocilizumab with a course dose of 800 mg; II group included 10 individuals who did not receive tocilizumab. Patients out both groups are not given any antiviral drugs or human normal immunoglobulin for intravenous introduction. Coagulogram, CRP, D-dimers, IL-6, procalcitonin were determined. Statistical processing of the results was carried out by a non-parametric methods using the Mann-Whitney U-test and G-criteria of signs.

Results and discussion. In patients out the group I, leukocytosis was observed in the range of $8.9-15.5 \times 10^9/l$, lymphopenia in the range of $0.69-2.1 \times 10^9/l$, eosinopenia — 0-1%, neutrophil-lymphocyte index — 3.1-14,9; ESR — 24-53 mm/h, CRP — 58-125 mg/l, IL-6 — 109-2196 pg/ml, procalcitonin — 0.6-4.7 ng/ml. In patients out the II group, these indicators had a similar value.

As a result of tocilizumab using no significant clinical improvement in the general condition of patients was observed. In group I 7 individuals died (70.0%), and mortality in group II was 5 (50%), $p > 0.05$. Hyperleukocytosis ($26.4-39.4 \times 10^9/l$) was revealed in part of the patients treated with tocilizumab — 6 (60.0%). It appeared in 1-2 days after the administration of the drug and had been persisted for 13-20 days up to disappearing, if patients survived.

Conclusions. The appointment of tocilizumab in a course dose of 800 mg did not have a statistically significant effect of increasing the survival of patients with COVID-19 with a critically severe course may be due to the lack primary appointment of antiviral agents and rational correction of antibiotic therapy.

Keywords: viral infection, bacteria, pneumonia, cytokines, immunotherapy.

Вступ

SARS-CoV-2 є тропним до рецепторів ангіотезину (АПФ-2), який експресується на альвеолоцитах I і II типу, кардіоміоцитах, ендотеліоцитах судин легень, клітинах центральної нервової системи, печінки і жовчовивідних шляхів, епітелію стравоходу, шлунка, клубової і прямої кишки, проксимальних канальцях нирок, сечового міхура [1, 2]. Тому ця хвороба характеризується поліорганими ураженнями: легень, ЦНС, нирок, печінки, кишечника тощо [3]. У хворих із коронавірусною пневмонією спостерігаються зміни клітинного складу крові та субтипів лімфоцитів: високий рівень лейкоцитів, знижена кількість лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів, Т-регуляторних

клітин, підвищене нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення. Водночас виявляються підвищеними показники прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8) та біомаркерів запалення: СРБ, феритин, прокальцитонін тощо [4].

Тяжка пневмонія, асоційована з COVID-19, є наслідком розвитку потужного системного гіперзапалення, яке називають «цитокіновим штормом», або синдромом активації макрофагів [5]. Респіраторний дистрес-синдром дорослих (ГРДС), який при цьому спостерігається, пов'язаний зі стійким підвищенням інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та інтерлейкіну-1. З рівнем цих цитокінів тісно корелюють тяжкість і несприятливий наслідок захворювання. SARS-CoV-2 здатний індукувати продукцію ІЛ-6 макрофагами та епітеліальними клітинами значно сильніше, ніж

такі збудники, як вірус грипу А чи парагрипу типу 2, що відображає частіші випадки тяжкого перебігу й несприятливого наслідку [6].

Для усунення пошкодження легеневої тканини та капілярів, викликаного ефектами «цитокінового шторму», призначають глюкокортикостероїди, наприклад дексаметазон [7, 8], а у тяжких випадках — інгібітори рецепторів ІЛ-6 [9]. Тоцилізумаб — це препарат на основі моноклональних гуманізованих антитіл до рецептора ІЛ-6. Він застосовується в лікуванні деяких автоімунних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, системний ідіопатичний артрит, системний ювенільний ідіопатичний артрит тощо. Оскільки він здатний пригнічувати прозапальні ефекти ІЛ-6, то усуває негативний вплив «цитокінового шторму» на функціональний стан респіраторної системи у хворих на тяжкий COVID-19 [10-12]. Останні результати оцінювання ефективності тоцилізумабу на основі метааналізу підтвердили корисність препарату щодо зниження летальності пацієнтів із критично тяжким перебігом захворювання [13], тому його включено до діючих рекомендацій ВОЗ, NICE та національних стандартів щодо ведення пацієнтів із COVID-19 [14, 15].

З іншого боку, метааналіз понад 15 000 випадків COVID-19 виявив, що не для всіх дослідників ефект від тоцилізумабу був достатньо переконливим. Так, за результатами нескоригованого оцінювання, смертність не знижувалась, кількість осіб, що потребували механічної вентиляції легень та переводу до відділення інтенсивної терапії, не зменшувалась. Дані нескоригованого оцінювання свідчили також про зростання ризику бактерійних ускладнень. Натомість, згідно зі скоригованими моделями, застосування тоцилізумабу приводило до зниження летальності, але кількість пацієнтів у таких дослідженнях була значно меншою [16].

Мета. Вивчити ефективність тоцилізумабу у хворих на коронавірусну хворобу COVID-19 із критичним перебігом та дихальною недостатністю в умовах відділення інтенсивної терапії.

Матеріал і методи

Ретроспективний аналіз 20 випадків захворювання пацієнтів із COVID-19 із критичним перебігом, які перебували у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ). Серед них чоловіків було — 9 (45,0%), жінок — 11 (55,0%). Вік пацієнтів становив від 52 до 67 років (середній

вік — $59,8 \pm 1,9$ року). Хворі перебували в різних реанімаційних відділеннях міста та області. Пацієнти були поділені на дві групи: I група отримувала тоцилізумаб 400 мг в/в краплинно, з повтором дози наступного дня, — курсова доза становила 800 мг; II група — 10 осіб із COVID-19 із критичним перебігом, аналогічні за віком, статтю, але не отримували тоцилізумаб. Проведено загальноклінічні дослідження з визначенням біохімічних показників крові, коагулограми, СРБ, D-димеру, ІЛ-6, прокальцитоніну. Для визначення референтних значень зазначених показників обстежено 10 осіб аналогічного віку та гендерного складу, практично здорових, без гострих захворювань чи загострень хронічних захворювань. У динаміці вимірювалась сатурація крові. Для верифікації ураження легень проводилися регулярні УЗД легенів, X-радіологічні дослідження органів грудної порожнини, в окремих випадках — комп'ютерна томографія. Статистична обробка результатів клінічної ефективності проводилася непараметричним методом із використанням U-критерію Манна — Вітні та критерію знаків Г. Достовірними вважалися відмінності при значенні $p < 0,05$.

Робота фінансована Міністерством охорони здоров'я України (Державний реєстраційний № 0119U100571).

Результати та їх обговорення

При надходженні пацієнти з двох груп мали однотипні скарги на підвищення температури тіла в межах $37,5-38,7$ °С, виражену кволість, покашлювання без виділення мокротиння, головний біль, задишку. До стаціонару здебільшого надходили на 6-8-й день хвороби. Початок захворювання простежувався у двох варіантах: однохвильова постійна фебрильна гарячка $38-39$ °С тривалістю 5-6 днів аж до появи явищ дихальної недостатності та двоххвильова — перша хвиля субфебрильна $37,2-37,6$ °С, а друга вища за першу — у межах $38,2-38,8$ °С, що виникала на 5-6-й день хвороби. Пацієнти мали часто поєднані фактори ризику: супутню гіпертонічну хворобу — 17, цукровий діабет — 5, ішемічну хворобу серця — 14, кардіосклероз постінфарктний і атеросклеротичний, порушення ритму серця за типом шлуночкової екстрасистолії — у 6, миготливої аритмії — у 3, підвищений індекс маси тіла (25-30 у 9 осіб). Усі хворі перебували на неінвазивній механічній вентиляції легень CPAP із рівнем сатурації крові SpO_2 в межах 80-90%.

У групі I в аналізах крові спостерігався лейкоцитоз у межах $8,9-15,5 \times 10^9/\text{л}$, лімфопенія — у межах $0,69-2,1 \times 10^9/\text{л}$, еозінопенія — 0-1%, підвищений нейтрофільно-лімфоцитарний індекс — 3,1-14,9; підвищена ШОЕ до 24-53 мм рт. ст. Біомаркери гострого запального синдрому були суттєво підвищеними щодо референтних значень: СРБ у межах 58-125 мг/л ($p < 0,05$), ІЛ-6 — 109-2196 пг/мл ($p < 0,05$), прокальцитонін — 0,6-4,7 нг/мл ($p < 0,05$). У II групі виявлено аналогічні показники (див. табл.).

У групі I тоцилізумаб був призначений хворим із вірусно-бактерійною пневмонією, що супроводжувалася гострою дихальною недостатністю II-III ст., яка прогресувала. Шість хворих були підключені до неінвазивної кисневої підтримки СІРАР із 80-100% зволоженого O_2 при початковому тиску 6 см водного стовпа та четверо — до інвазивної штучної вентиляції легень. Пацієнти від часу надходження отримували антибіотикотерапію: цефтріаксон або цефепім у поєднанні із левофлоксацином або моксифлоксацином. Одночасно пацієнти отримували кортикостероїди дексаметазон 12 мг/добу внутрішньом'язово або сольомедрол 250 мг внутрішньовенно. Протівірусного засобу типу ремдесівіру, а також внутрішньовенного імуноглобуліну пацієнти не отримували. У групі II пацієнти отримували аналогічні дози дексаметазону або сольомедролу та антибіотикотерапію і не отримували ремдесівір чи імуноглобулін. Вісім хворих отримували неінвазивну вентиляцію типу СІРАР із 80-100% O_2 при початковому тиску 6 см водного стовпа та 2 — механічну вентиляцію через інтубаційну трубку із 80-100% зволоженого O_2 .

У результаті отриманого лікування з використанням курсової дози 800 мг тоцилізумабу не спостерігалось значного клінічного покращення загального стану. З усієї когорти хворих I групи одужали 3 осіб, виживаність становила 30,0%, інші 7 померли (летальність — 70,0%). Летальність осіб із II групи становила 50,0%. Оцінка ефективності лікування за критерієм виживаності методом знаків не виявила статистично значущої різниці між групами ($p > 0,05$). Такий недостатній ефективності лікування сприяли насамперед супутні захворювання типу ІХС, перенесені інфаркти міокарда в анамнезі, стійкі порушення ритму, нещодавнє стентування коронарних судин та цукровий діабет, старший вік. Слід взяти до уваги, що препарат вводився пацієнтам із критично тяжким перебігом хвороби із понад 75% ураженням легень, виявленим на КТ, та розвитком ГРДС. Відзначено факт появи гіперлейкоцитозу ($26,4-39,4 \times 10^9/\text{л}$) у частини пролікованих тоцилізумабом хворих — 6 (60,0%),

який виникав вже на 2-3-й день після введення препарату й утримувався впродовж 13-20 днів. Причому гіперлейкоцитоз не супроводжувався паличкоядерним зрушенням вліво, а формувалася за рахунок зрілих форм нейтрофілів, відносний вміст яких був у межах 85,0-94,5%. Така реакція з боку білих клітин крові не спостерігалася у хворих, які тоцилізумаб не отримували.

Вживаність у хворих, де спостерігався гіперлейкоцитоз, становила 2 із 6 (33,3%), а в групі без гіперлейкоцитозу — 1 із 4 (25%). Методом знаків виявлено, що різниця не є статистично достовірною ($p > 0,05$). Перед введенням тоцилізумабу показники СРБ були високими — 96-108 Од та після 5-го дня лікування різко знижувалися і були в межах 9-12 Од. У 4 хворих із гіперлейкоцитозом показники прокальцитоніну вказували на можливу генералізовану бактерійну інфекцію (2,2-4,7 нг/мл), в інших осіб прокальцитонін суттєво не підвищувався та відповідав локальній інфекції (0,8-1,7 нг/мл). Статистичної відмінності між групами виявити не вдалося ($p > 0,05$).

Корекція в антибіотикотерапії була проведена в 4 хворих у I групі та 3 хворих у II групі — всього в 7 осіб. У них був змінений антибіотик із цефепіму із фторхінолоном на меронем з

Таблиця

Лейкоцитарні показники та біомаркери запалення у хворих на COVID-19 (n=20)

Показники	I група (n=10) Межі значень	II група (n=10) Межі значень	Референтні значення	p_1 , p_2	p_3
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	8,9-15,5	9,2-16,7	4,0-9,0	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$> 0,05$
Лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$	0,69-2,1	0,91-1,9	1,2-3,0	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$> 0,05$
Еозінофіли, %	0-1	0-1	1-5	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$> 0,05$
Н/Л	3,1-14,9	3,5-11,7	$< 3,0$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$> 0,05$
ШОЕ, мм/год	24-53	18-72	< 12	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$> 0,05$
СРБ, мг/л	58-125	65-101	< 5	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$> 0,05$
ІЛ-6, пкг/мл	109-2196	50-1780	0-7	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$> 0,05$
D-димери, мкг/мл	1160-8500	1230-12000	$< 0,5$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$> 0,05$
Прокальцитонін, нг/мл	0,6-4,7	0,8-2,7	$< 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$> 0,05$

Примітки: p_1 — статистична значущість між I групою хворих та референтним значенням показника; p_2 — статистична значущість між II групою хворих та референтним значенням показника; p_3 — статистична значущість між групами хворих.

амікацином або тобраміцином. Двом пацієнтам був доданий ще третій препарат — лінезолід. П'ять осіб, у яких були проведені зміни антибіотикотерапії, були в когорті тих, що одужали: 2 — з групи I і 3 — з групи II, проте відмінність з особами, у яких не проводилася корекція антибіотикотерапії, не була статистично достовірною через малу кількість спостережень ($p > 0,05$).

Можливість призначення тоцилізумабу визначено вітчизняним протоколом із лікування хворих на COVID-19 [14]. Численні публікації свідчать про позитивний ефект застосування препарату [12, 13, 17]. Згідно з протоколом, така терапія повинна попередити перевід хворого до реанімаційного відділення у зв'язку з прогресуванням дихальної недостатності. Проте, на нашу думку, для ефективного застосування тоцилізумабу слід дотримуватися кількох умов, які в діючих керівництвах і протоколах чітко не вказані. Насамперед обов'язковим повинно бути попереднє введення протівірусного засобу ремдесивіру, оскільки на тлі індукованої імуносупресії блокуванням рецепторів ІЛ-6 реплікація збудника, імовірно, посилюється. Також позитивним елементом у схемі лікування тяжких і критичних форм COVID-19 є застосування внутрішньовенного імуноглобуліну людини, що визначено протоколом [14]. Застосування такого терапевтичного комплексу, який би включав ремдесивір та людський нормальний імуноглобулін, може бути достатньо ефективним, тож може не виникнути потреби у введенні тоцилізумабу хворому. Якщо і в цьому разі прогресуватимуть інфільтративні зміни легень на УЗД чи X-радіологічному дослідженні, слід розглянути застосування інгібіторів рецепторів ІЛ-6. Однак, на нашу думку, введення тоцилізумабу повинно супроводжуватися корекцією антибіотикотерапії з переходом на застосування меронему або тісnamу в комбінації з амікацином або протистафілококовими антибіотиками типу лінезоліду чи ванкоміцину при підозрі на наявність вірусно-бактерійної пневмонії, викликаної госпітальними штамми мікроорганізмів або метицилінрезистентним стафілококом. Такого підходу у веденні тяжких пацієнтів із наростаючою дихальною недостатністю та розвитком ГРДС не практикувалося в аналізованих випадках. Корекції антибіотикотерапії у ВІТ здебільшого не проводилося, хворі продовжували приймати препарати, призначені при надходженні. У деяких пацієнтів відбулася відміна антибіотиків після 10-денного курсу, що обґрунтовувалося тим, що COVID-19 є вірусною інфекцією, а не бактеріальною. Вважалося, що

антибіотики мають скоріше профілактичне, а не лікувальне значення. Таке розуміння, імовірно, не відповідало реальному патогенезу вірусно-бактерійної пневмонії, особливо в критично тяжких хворих [18, 19]. Причому бактеріологічні дослідження мокротиння пацієнтам у більшості неінфекційних клінік не були доступними.

Водночас призначення тоцилізумабу скоріше можна оцінити як запізнiле, ніж вчасне — уже в реанімаційному відділенні за наявності симптому «білої легені» та II-III ступеня ДН. З іншого боку, протокол у редакції за 2 квітня 2020 року, на підставі якого і здійснювалося призначення тоцилізумабу, рекомендував введення 400 мг із повтором цієї дози через 12 годин двічі або тричі [20]. Така тактика могла призвести до перевищення дозування препарату і, як наслідок, до ятрогенної тяжкої імуносупресії, що апріорно сприяла прогресуванню вірусної і бактерійної інфекцій. Останнє частково підтверджувалося високими показниками прокальцитоніну в деяких пацієнтів. Натомість в останній редакції протоколу [14] та керівництві NICE [15] введення препарату повинно здійснюватися з розрахунку 8 мг/кг, але не більше ніж 800 мг. Призначення 800 мг препарату усім хворим незалежно від маси тіла часом тягло за собою перевищення дозування в деяких із них. З огляду на всі обставини позитивний ефект тоцилізумабу міг бути знівельованим, а покращення прогнозу не відбувалося.

Схема застосування тоцилізумабу із попереднім введенням ремдесивіру та внутрішньовенного нормального імуноглобуліну людини, раціональною корекцією антибіотикотерапії поки що не знайшла свого відображення в протоколах як вітчизняних, так і NICE, проте з огляду на важливість проблеми цей алгоритм повинен ще бути опрацьований.

Висновки

Призначення тоцилізумабу в курсовій дозі 800 мг не дало статистично достовірного ефекту підвищення виживаності хворих на COVID-19 із критично тяжким перебігом та ГРДС у зв'язку з відсутністю попереднього призначення протівірусних засобів, внутрішньовенного імуноглобуліну людини, бактеріологічного моніторингу мокротиння та корекції антибіотикотерапії, довготривалою імуносупресією. Застосування препарату в 60,0% хворих супроводжувалося гіперлейкоцитозом, який особливо прогностичного значення не мав.

Список використаної літератури

- Zhang H. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(4):586-90. DOI:10.1007/s00134-020-05985-9.
- Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 May;40(5):905-19. doi: 10.1007/s10096-020-04138-6.
- Малий ВП, Асоян ІМ, Сай ІВ, Андрусевич ІВ. Патогенез коронавірусної інфекції COVID-19. *Інфекційні хвороби*. 2020;3(101):73-81. DOI 10.11603/1681-2727.2020.3.11555.
- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762-8. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
- Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol*. 2020;11:1708. doi:10.3389/fimmu.2020.01708.
- McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
- Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol*. 2020;11:1708. doi:10.3389/fimmu.2020.01708.
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
- Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, Skiest D, Aziz MS, Cooper N, Douglas IS, Savic S, Youngstein T, Del Sorbo L, Cubillo Gracian A, De La Zerda DJ, Ustianowski A, Bao M, Dimonaco S, Graham E, Matharu B, Spotswood H, Tsai L, Malhotra A. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1503-1516. doi: 10.1056/NEJMoa2028700.
- Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (Actemra). *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Sep 2;13(9):1972-1988. doi: 10.1080/21645515.2017.1316909.
- Taibe NS, Kord MA, Badawy MA, Shytaj IL, Elhefnawi MM. Progress, pitfalls, and path forward of drug repurposing for COVID-19 treatment. *Ther Adv Respir Dis*. 2022;16:17534666221132736. doi: 10.1177/17534666221132736.
- Rubin EJ, Longo DL, Baden LR. Interleukin-6 Receptor Inhibition in Covid-19 — Cooling the Inflammatory Soup. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1564-5. doi: 10.1056/NEJMe2103108.
- Zhang J, Chen C, Yang Y, et al. Effectiveness of tocilizumab in the treatment of hospitalized adults COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2022;101:e28967-e28967.
- Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». Наказ Міністерства охорони здоров'я України 02 квітня 2020 року № 762 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України за 11 листопада 2021 року № 2495). https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/02/2020_762_protokol_covid19.pdf
- COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 27.6, published on 11.11.2022. 424 с.
- Mahroum N, Watad A, Bridgewood C, Mansour M, Nasr A, Hussein A, Khamisy-Farah R, Farah R, Gendelman O, Lidar M, Shoenfeld Y, Amital H, Kong JD, Wu J, Bragazzi NL, McGonagle D. Systematic Review and Meta-Analysis of Tocilizumab Therapy versus Standard of Care in over 15,000 COVID-19 Pneumonia Patients during the First Eight Months of the Pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Aug 30;18(17):9149. doi: 10.3390/ijerph18179149.
- Яковенко ОК, Ханін ОГ, Яковенко ОГ. Клінічна ефективність тоцилізумабу в лікуванні важкого COVID-19 у мешканців Волинського регіону України. *Pain, anesthesia & intensive care*. 2021;2(95):70-75. DOI: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.2\(95\).2021.238322](https://doi.org/10.25284/2519-2078.2(95).2021.238322)
- Хиць АР. Вірусна пневмонія: етіологія, епідеміологія, лікування та профілактика. *Укр мед часопис*. Опубліковано 2020-02-06. <https://www.umj.com.ua/article/170898>
- Хиць АР. Антибіотикотерапія пневмонії в умовах епідемії COVID-19. *Український медичний часопис*. 2020;4(138):3-4.
- Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02 квітня 2020 року № 762.

Для цитування: Грижак ІГ, Пришляк ОЯ, Маринчак ОВ, Мізюк РМ, Копчак ОВ, Кваснюк ВІ, Прокопович МВ, Прокоф'єв МВ, Кучер АВ, Самотовка ЛІЙ. Досвід застосування тоцилізумабу у хворих на COVID-19 в Івано-Франківській області. *Терапевтика / імені професора М.М. Бережницького*. 2022;3(4):28-34. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.28.

Адреса для листування: Грижак Ігор Гнатович, ihgryzhak@ukr.net; Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.

Відомості про авторів: Грижак Ігор Гнатович, д-р мед. наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5131-0223>; Пришляк Олександра

Ярославівна, д-ка мед. наук, професорка, завідувачка кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3256-5108>; Маринчак Олександра Василівна, канд. мед. наук, доцентка, доцентка кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6052-4485>; Мізюк Руслан Михайлович, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7829-9044>; Копчак Оксана Володимирівна, асистентка кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6352-6638>;

Кваснюк Вікторія Іванівна, асистентка кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1334-2339>; Прокопович Мар'яна Василівна, асистентка кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5743-5481>;

Прокоф'єв Микола Валерійович, асистент кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9782-0528>; Кучер Андрій Васильович, лікар-реаніматолог, завідувач відділення інтенсивної терапії КНП «Івано-Франківська обласна клінічна інфекційна лікарня» Івано-Франківської обласної ради. Самотовка Любомир Йосипович, лікар-реаніматолог, завідувач відділення інтенсивної терапії КНП «Калуська центральна районна лікарня».

Особистий внесок: Грижак І.Г. — ідея, дизайн, опрацювання первинних даних, написання статті. Пришляк О.Я. — ідея, обговорення результатів, формулювання висновків. Маринчак О.В. — обробка первинних даних, статистичні розрахунки. Мізюк Р.М., Копчак О.В., Прокопович М.В. — збір та обробка первинних даних. Кваснюк В.І. — збір, обробка первинних даних, підготовка літературних джерел. Прокоф'єв М.В. — участь у зборі і первинній статистичній обробці даних. Кучер А.В., Самотовка Л.Я. — консультування, оцінка тактики лікування та ведення пацієнтів у реанімації й підготовка попередніх даних пацієнтів.

Фінансування: Робота фінансована Міністерством охорони здоров'я України.

Декларація з етики: Немає конфлікту інтересів.

Проходження статті: Надійшла до редакції 9.11.2022 року; перероблена 16.11.2022 року; прийнята до друку 1.12.2022 року; надрукована 29.12.2022 року.

For citation: Hryzhak IH, Pryshlyak OYa, Marynchak OV, Mazyuk RM, Kopchak OV, Kvasnyuk VI, Prokopovich MV, Kucher AV, Samotovka LY. Experience of tocilizumab using in patients with COVID-19 in the Ivano-Frankivsk region. *Terapevtyka / of professor M.M. Bereznytsky* 2022;3(4):28-34. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.28.

Correspondence address: Hryzhak Ihor Hnatovych, ihryzhak@ukr.net; Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska St. 2, Ivano-Frankivsk, 76018.

Information about the authors: Hryzhak Ihor Hnatovych, Doctor of Medicine, professor, professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5131-0223>; Pryshliak

Oleksandra Yaroslavivna, Doctor of medicine, professor, head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3256-5108>; Marynchak Oleksandra Vasyilivna, Ph.D., Associate Professor, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6052-4485>; Mazyuk Ruslan Mykhailovych, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7829-9044>; Kopchak Oksana Volodymyrivna, assistant of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6352-6638>; Kvasniuk Victoria Ivanivna, assistant professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1334-2339>; Prokopovych Mariana Vasyilivna, assistant of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5743-5481>; Prokofiev Mykola Valerievich, assistant of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9782-0528>; Kucher Andrii Vasylovych, intensivist, head of the Intensive Care Unit of the Ivano-Frankivsk Regional Clinical Infectious Disease Hospital of the Ivano-Frankivsk Regional Council; Samotovka Lubomyr Yosypovych, intensivist, head of the intensive care unit of the «Kalush Central District Hospital».

Personal contribution: Hryzhak IH — idea, design, processing of data, writing of the article. Pryshliak OY — idea, discussion of results, formulation of conclusions. Marynchak OV — processing of primary data, statistical calculations. Mazyuk RM, Kopchak OV, Prokopovych MV — collection and processing of primary data. Kvasniuk VI — collection of processing of primary data, preparation of literary sources. Prokofiev MV — participation in the collection and primary statistical processing of data. Kucher AV, Samotovka LY — counseling, assessment of treatment tactics and management of patients in intensive care, and preliminary data of patients.

Funding: Ministry of Health of Ukraine.

Declaration of Ethics: The authors declared no conflict of interest and financial obligations.

Article: Received 9 November 2022; revised on 16 November 2022; accepted 1 December 2022; published 29 December 2022.