

ვაშაკიძე ე., მეგრელიშვილი თ., მიქაძე ი.,
პაჭკორია ე., ჯანგაძე მ.

ბარიციტინიზისა და ღქსამეტაზონის უშეატურობა COVID-19-ით პაციენტებში

თსსუ, ინფექციურ სნეულებათა დეპარტამენტი

ახალი კორონავირუსული ინფექცია პირველად აღმოჩენილი იყო 2019 წლის დეკემბერში ჩინეთში. აქამდე უცნობი რესპირაციული ინფექცია სწრაფად გავრცელდა მსოფლიოს ქვეყნებში და პანდემიის სახე პირველივე წელს მიიღო, რითაც რთული გამოწვევების წინაშე დააყენა სხვადასხვა ქვეყნის ჯანდაცვის სისტემა. COVID-19 პანდემიის მიმდინარეობა წარუშლელ კვალს დატოვებს როგორც ჩვენი ქვეყნის, ასევე, მთელი მსოფლიოს მოსახლეობის ჯანდაცვის სტატუსსა და მდგომარეობაზე. პანდემიის დაწყებიდან დღემდე დაავადების მენეჯმენტში მიღწეულია გარკვეული წარმატებები: შექმნილია სხვადასხვა სახის რმ- და დმ- ვაქცინები, გამოყენებულია სხვადასხვა ანტივირუსული პრეპარატები, მაგრამ ახალი უაღრესად გადამდები შტამების წარმოქმნამ შეუძლებელი გახადა პანდემიის მიმდინარეობის პროგნოზირება სიზუსტით და თანმიმდევრობით, ხოლო მკურნალობის საკითხი კიდევ უფრო ბუნდოვანი გახდა [1, 2, 4].

COVID-19 ინფექციის შემთხვევათა უმეტესობა მსუბუქად ან საშუალო სიმძიმით მიმდინარეობს, თუმცა ჰოსპიტალიზებულ პაციენტებთა ხშირ შემთხვევაში ვითარდება პიპერანთებითი რეაქცია, რომელიც ზოგ შემთხვევაში განაპირობებს პოლიორგანულ დისფუნქციას, მათ შორის მწვავე რესპირაციულ დისტრესს სინდრომს, სეპტიურ შოკს და სიკვდილს. პაციენტების ხანდაზმული ასაკი წარმოადგენს ერთ-ერთ რისკ-ფაქტორს არაკეთილსაიმედო პროგნოზის და ლეტალობის მხრივ. მიუხედავად იმისა, რომ ინფიცირებულთა უმეტესობა ახალგაზრდა ასაკის პირები არიან, ლეტალური შემთხვევების დაახლოებით 50%-ს შეადგენენ პაციენტები 70 წლის და ზევით. ლეტალობის მაჩვენებელი 22.7%-მდეა 70-79 წლის ასაკის პირებში და 22%-დან 38.1%-მდე - 80 წლის და ზევით. არსებული მკურნალობის: ჰორმონოთერაპიის, ტოცილიზუმაბის, რემდესივირის, მონოკლონური ანტისხეულების და სხვ. გამოყენების მიუხედავად, COVID-19 ინფექციით ჰოსპიტალიზებული პაციენტების ლეტალობის შემცირება დღემდე წარმოადგენს ჯანდაცვის უმთავრეს ამოცანას [2, 5, 6].

ცნობილია, რომ სურსათისა და წამლის სააგენტომ პრეპარატ ბარიციტინიზს გადაუდებელი გამოყენების ავტორიზაცია მიანიჭა 2020 წლის 19 ნოემბერში. პრეპარატის გამოყენებას რეკომენდაცია გაეცა იმ პაციენტებში, რომლებიც საჭიროებენ ოქსიგენაციას, მექანიკურ ვენტილაციას, ან ექსტრაკორპორალურ მემბრანულ ოქსიგენაციას, როგორც მონოთერაპიის, ასევე, რემდესივირთან კომბინაციის სახით. შემდგომში კვლევების შედეგებმა აჩვენა, რომ ბარიციტინიზით მონოთერაპია ასევე მნიშვნელოვნად ამცირებს ლეტალობის მაჩვენებელს (დაახლოებით 38%-ით) დაავადების 28 დღისთვის [5, 7].

ბარიციტინიზი წარმოადგენს პერორალულ, სელექ-

ტიურ იანუსკინაზის 1/2 ინჰიბიტორს, სავარაუდო ორმაგი ანტიციტოკინური და ანტივირუსული აქტივობით SARS COV 2 -ის წინააღმდეგ. აფერხებს ვირუსულ ენდოციტოზს, გადაჭარბებულ ანთებით პასუხს, ამცირებს სისხლძარღვოვან და ფილტვების დაზიანებას, რაც წარმოადგებს ამ პრეპარატის გამოყენების ძლიერ არგუმენტს [3, 5, 7].

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პირველ საუნივერსიტეტო კლინიკაში ბარიციტინიზის გამოყენება ფართოდ დაიწყო COVID-19 ინფექციით გამოწვეული პნევმონიით სამკურნალოდ პაციენტებში, ასაკის მიუხედავად. შრომაში ასახულია პირველი 70 პაციენტის მონაცემი, რომლებიც იღებდნენ ბარიციტინიზს მონოთერაპიის სახით სტანდარტულ, პროტოკოლით გათვალისწინებულ მკურნალობასთან ერთად.

ჰოსპიტალიზებული პაციენტების ასაკი მერყეობდა 28-80 წლამდე, COVID-19-ის დიაგნოზი დადასტურებული იყო ლაბორატორიულად ცხვირ-ხახის ნაცხის ჰჯრ (პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია) კვლევით ან ანტიგენის სწრაფი ტესტით. ყველა პაციენტი ჰქონდა გულმკერდის კომპიუტერული ტომოგრაფიით დიაგნოსტიკური პნევმონია, საჭიროებდნენ ოქსიგენაციას. გარდა ამისა, მომატებული ჰქონდათ ანთების ერთი ან მეტი მარკერი (CRP, D-dimer, ლაქტატდეჰიდროგენაზა, ფერიტინი). ბარიციტინიზი არ ეძლეოდათ პაციენტებს თუ: ისინი იღებდნენ მაღალი დოზებით იმუნოსუპრესანტებს; ჰქონდათ ბაქტერიული ინფექცია ან სეფსისი; აღენიშნებოდათ ნეიტროპენია (ნეიტროფილების აბსოლუტური რაოდენობა < 1000 უჯ/მლ); ლიმფოპენია (ლიმფოციტების აბსოლუტური მაჩვენებელი < 200 უჯ/მლ) და ანემია (ჰემოგლობინი < 8); ფიქსირდებოდა ტრანსამინაზების (AST, ALT) მაჩვენებლის მატება 5-ჯერ და მეტად; ჰქონდათ გლომერული ფილტრაციის სიჩქარე ნაკლები 30 მლ/წთ 1.73 მ²-ზე.

70 პაციენტიდან 38 იყო ქალი (54.3%) და 32 - მამაკაცი (45.7%). უმეტესობა პაციენტებისა - 62 (88.6%) იყო თერაპიული განყოფილების პაციენტი, დანარჩენი 8 (11.4%) იყო რეანიმაციული განყოფილების პაციენტი. თერაპიული განყოფილების ყველა პაციენტი საჭიროებდა ოქსიგენაციას ნაზალური კანულით ან სახის მარტივი ნილბით, დაბალი ან საშუალო ლიტრაჟით, ხოლო რეანიმაციული განყოფილების პაციენტები საჭიროებდნენ High flow და/ან CPAP რეჟიმებით ოქსიგენაციას. პაციენტებს დაენიშნათ ბარიციტინიზი 4 მგ დღეში 1-ჯერ, პაციენტის განერამდე ან მაქსიმუმ 14 დღის განმავლობაში, სტანდარტული მკურნალობის პარალელურად. თერაპიული განყოფილების პაციენტების აბსოლუტურ უმეტესობას პრეპარატი ენიშნებოდა სიმპტომების გამოვლენიდან მე-6-8 დღეს, ხოლო რეანიმაციული განყოფილების პაციენტებს - სიმპტომების გამოვლენიდან მე-12-16 დღეს. ბარიციტინიზი ინიშნებოდა უკვე დაწყებული ჰორმონოთერაპიის (დექსამეტაზონი) ფონზე. პაციენტების ჟანგბადდამოკიდებულების პროგრესირების გათვალისწინებით, პაციენტთა უმეტესობასთან დექსამეტაზონის დღიური დოზა შეადგენდა 12 მგ-ს. თერაპიული განყოფილების 62 პაციენტიდან 54 (77,1%) გაენერა ბინაზე გაუმჯობესებულ მდგომა-

რეობაში, 2 პაციენტი (2.8%) მდგომარეობის დამძიმების, სუნთქვის უკმარისობის პროგრესირების გამო, ოქსიგენოთერაპიული რეჟიმების სწორი წარმართვის მიზნით გადავიდა ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში და 6 პაციენტი (8.5%), ასევე სუნთქვის უკმარისობის პროგრესირების გამო, გადავიდა რეანიმაციულ განყოფილებაში. იმ 8 პაციენტთან, რომლებიც თერაპიული განყოფილებიდან მოთავსდნენ ინტენსიური თერაპიის და რეანიმაციულ განყოფილებებში, გამოყენებულ იქნა არაინვაზიური ვენტილაცია, High flow და/ან CPAP რეჟიმები. მდგომარეობის სტაბილიზაციის და გაუმჯობესების შემდეგ დაბრუნდნენ თერაპიულ განყოფილებაში. რეანიმაციული განყოფილების 8 პაციენტთან, რომლებთანაც ბარიციტინიბის გამოყენება დაიწყო დაავადების დაწყებიდან მე-12-16 დღეს, 7 პაციენტი (10%) გადავიდა ინვაზიურ მექანიკურ ვენტილაციაზე, 6 შემთხვევა (8.5%) დასრულდა ლეტალური გამოსავლით.

ამრიგად, მიღებული შედეგების ანალიზი გვიჩვენებს, რომ ბარიციტინიბი დექსამეტაზონთან კომბინაციაში ეფექტური სამკურნალო პრეპარატია კოვიდ-19-ის სამუშაო და მძიმე ფორმების სამკურნალოდ. ამასთან, დადებითი ეფექტის მიღწევისათვის უმნიშვნელოვანესია მათი დანიშვნისას დროის სწორი შერჩევა. პრეპარატების მაქსიმალური ეფექტურობა ვლინდება დაავადების პირველი კლინიკური ნიშნების გამოვლენიდან მე-5 მე-8 დღეს დანიშვნისას. მაშინ, როდესაც პრეპარატები დაავადების მიმდინარეობასა და გამოსავალზე გავლენას არ ახდენენ დაავადების მოგვიანებით, უკვე განვითარებული ოქსიგენაციის უკმარისობის ფაზაში დანიშვნის შემთხვევაში. კვლევაში ჩართულ პაციენტებთან არ დაფიქსირებულა მნიშვნელოვანი გვერდითი მოვლენების გამოვლენა, რომელიც ბარიციტინიბის გამოყენებასთან პირდაპირ იყო დაკავშირებული. ასევე უნდა აღინიშნოს ის ფაქტიც, რომ კვლევა არ არის რანდომიზებული კლინიკური კვლევა, მასში ასახული მონაცემები რეკონსპექტულია, და თანხვედრაშია სხვა კვლევების, მათ შორის ACTT-2 და COV-BARRIER-ის კვლევების შედეგებთან.

მაშასადამე, ჩვენი მცირერიცხოვანი კლინიკური დაკვირვების შედეგებმა კიდევ ერთხელ დაადასტურა ინფექციური დაავადებების ეფექტური მკურნალობის ძირითადი პრინციპი: წარმატების მისაღწევად აუცილებელია თითოეული ავადმყოფის დაავადების მიმდინარეობაზე ინდივიდუალური, ზედმიწევნითი მონიტორინგი და სამკურნალო საშუალებების სწორად შერჩეულ დროსა და ადეკვატური დოზებით დანიშვნა.

ლიტერატურა:

1. Horby P. Lim WS. Emberson JR. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021; 384: 693-704.
2. U.S. Food & Drug Administration. FDA combating COVID-19 with therapeutics; 2021. <https://www.fda.gov/media/136832/download>. Accessed April 25, 2021.

3. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384:795-807. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

4. Stebbing J, Sánchez-Nievas G, Falcone M, et al. JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality. *Sci Adv.* 2020;7:eabe4724. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

5. Stebbing J, Krishnan V, de Bono S, et al. Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients. *EMBO Mol Med.* 2020; 12:e12697. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

6. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. *J Infect.* 2020;81:647-649. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

7. Bronte V, Ugel S, Tinazzi E, et al. Baricitinib restrains the immune dysregulation in patients with severe COVID-19. *J Clin Invest.* 2020;130:6409-6416. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

SUMMARY

Vashakidze E., Megrelishvili T., Mikadze I., Pachkoria E., Jangavadze M.

TREATMENT WITH BARICITINIB IN MODERATE AND SEVERE COVID-19 PATIENTS

TSMU, DEPARTMENT OF INFECTIOUS DISEASES

A novel coronaviral infection which was first discovered in China in December 2019 rapidly spread around the world and caused a pandemic. Reducing the lethality in hospitalized patients is a major medical issue since the onset of pandemic. Baricitinib is used in covid-19 patients with pneumonia at TSMU First University Clinic. From 70 patients 38 (54.8%) were female and 32 (45.2) male. 62 (88.6%) patients were from therapeutic unit and 8 (11.4%) patients from intensive care unit. Baricitinib was prescribed 4 mg oncedaily in combination with standard treatment. Patients in the therapeutic unit were prescribed Baricitinib on the 6th-8th day after the onset of symptoms, and in patients in the intensive care unit on the 12th-16th day after the onset of symptoms. Baricitinib was prescribed with monotherapy (Dexamethasone). From 8 (11.4%) intensive care unit patients who take Baricitinib on the 12th-16th day after the onset of symptoms, 7 (10%) required invasive mechanical ventilation and 6 cases ended lethally. Thus, the maximum effectiveness of baricitinib is seen on the 5th-8th day after the onset of the clinical sings, while Baricitinib does not affect on the course and outcome of disease when it prescribed in the later, oxygenation deficiency phase.