**დანართი N1**

**COVID-19-ით ჰოსპიტალიზებულ პაციენტებში მედიკამენტ ,,ბარიციტინიბით“ მკურნალობის წესი**

(გზამკვლევი)

**ბარიციტინიბი** პერორალური იანუს კინაზას (თიროზინ კინაზას) ინჰიბიტორია, რომელიც გამოიყენება რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალოდ. იმუნომოდულაციური ეფექტის გარდა მას ასევე აქვს **ანტივირუსული მოქმედების პოტენციალიც,** რაც გამოიხატება ვირუსის შეჭრის ინჰიბიციაში. მიჩნეულია, რომ ეს პრეპარატი ასევე იწვევს **ანთებითი ციტოკინების არარეგულირებული გამომუშავების პრევენციას** მძიმე და კრიტიკულად მძიმე COVID-19-ით პაციენტებში.

2020 წლის ნოემბერში **აშშ FDA-ის** მიერ **ბარიციტინიბს** (დოზით - 4 მგ. პერორალურად დღეში ერთჯერ, 14 დღემდე მკურნალობის ხანგრძლივობით, ან კლინიკიდან გაწერამდე) პრეპარატ **რემდესივირთან** კომბინაციაში მიეცა **გადაუდებელ შემთხვევებში გამოყენების ნაბართვა** (Emergency use authorisation) **ჟანგბადდამოკიდებულ** (მათ შორის ინვაზიურ მექანიკურ ვენტილაციაზე ან ECMO-ზე მყოფ) COVID-19-ით **ჰოსპიტალიზებულ პაციენტებში** (≥2 წლის ასაკის პირებში).

საერთაშორისო რანდომიზებული კვლევის შედეგების მიხედვით **COVID-19-ით ჰოსპიტალიზებულ ჟანგბადდამოკიდებულ პაციენტებში** (ინვაზიური მექანიკური ვენტილაციის გარდა), რომელთაც აღენიშნებოდათ სულ მცირე ერთი ანთებითი მარკერის მომატებული მაჩვენებელი, სტანდარტულ მკურნალობასთან ერთად **ბარიციტინიბის გამოყენებამ** სტატისტიკურად სარწმუნოდ **შეამცირა სიკვდილობის მაჩვენებელი.**

ასევე სხვა რანდომიზებული კვლევებზე დაყრდნობით რემდესივირთან ერთად **ბარიციტინიბით** მკურნალობა განაპირობებდა **გამოჯანმრთელების დროის ზომიერად შემოკლებას**.

**აშშ ჯანმრთელობის ეროვნული ინსტიტუტების** (**NIH**) გაიდლაინების პანელის მიხედვით **ბარიციტინიბის** გამოყენება კორტიკოსტეროიდებთან და/ან რემდესივირთან ერთად რეკომენდებულია COVID-19-ით იმ **ახლადჰოსპიტალიზებულ** პაციენტებში, რომლებიც იმყოფებიან **მაღალი ნაკადით ჟანგბადით** (ე.წ. high flow) **თერაპიაზე** ან **არაინვაზიურ მექანიკურ ვენტილაციაზე და აღენიშნებათ ჟანგბადდამოკიდებულების სწრაფი პროგერისება და ანთებითი მარკერების დონის მატება.**

**ამერიკის ინფექციურ დაავადებათა საზოგადოება (IDSA)** რეკომენდაციას უწევს **ბარიციტინიბის** გამოყენებას **მძიმე** COVID-19-ით **ჰოსპიტალიზებულ** მოზრდილ პაციენტებში, რომლებიც არიან **ჟანგბადდამოკიდებულნი** (ინვაზიური მექანიკური ვენტილაციის გარდა) და აღენიშნებათ **ანთებითი მარკერების მატება.** ხოლო იმ პაციენტებში, რომლებშიც **კორტიკოსტეროიდებით მკურნალობა უკუნაჩვენებია, ბარიციტინიბის გამოყენება რეკომენდებულია რემდესივირთან ერთად,** ან **ამ უკანასკნელის გარეშეც.**

სამედიცინო ონლაინ პლატფორმა **„UpToDate”** (ბოლო განახლება - *14 სექტემბერი, 2021 წ.)* **ბარიციტინიბის** გამოყენება (4 მგ. დღეში ერთჯერ, კურსით - 14 დღემდე) რეკომენდებულია COVID-19-ით პაციენტებში, რომლებიც იმყოფებიან **მაღალი ნაკადით ჟანგბადით (ე.წ. high flow) თერაპიაზე** ან **არაინვაზიურ მექანიკურ ვენტილაციაზე**, აგრეთვე იმ პაციენტებში, რომლებსაც ჟანგბადი მიეწოდებათ **სტანდარტული წესით** (კანულით, ნიღბით), მაგრამ აღენიშნებათ **ჟანგბადდამოკიდებულების სწრაფი პროგრესირება** დექსამეტაზონით მკურნალობის მიუხედავად.

ევროპაში (მათ შორის დიდ ბრიტანეთში) COVID-19-ით ჰოსპიტალიზებულ პაციენტებში **ბარიციტინიბის** გამოყენების ოფიციალური ნებართვა **ჯერ-ჯერობით გაცემული არ არის,** თუმცა, ევროპის წამლის სააგენტო (**EMA**) ამჟამად იხილავს მონაცემებს მის გამოსაყენებლად ჟანგბადდამოკიდებულ COVID-19-ით ჰოსპიტალიზებულ პაციენტებში 10 წლის ასაკიდან.

**რეკომენდაცია:**

**ბარიციტინიბის** გამოყენება **კორტიკოსტეროიდებთან** და/ან **რემდესივირთან** ერთად რეკომენდებულია COVID-19-ით იმ **ჰოსპიტალიზებულ** პაციენტებში, რომლებიც იმყოფებიან **მაღალი ნაკადით ჟანგბადით** (ე.წ. high flow) **თერაპიაზე** ან **არაინვაზიურ მექანიკურ ვენტილაციაზე,** აგრეთვე იმჰოსპიტალიზებულ პაციენტებში, რომლებსაც **ჟანგბადი** მიეწოდებათ **დაბალი ნაკადით** (კანულით/ნიღბით), მაგრამ **ჟანგბადდამოკიდებულების** ინტენსივობა **სწრაფად** **პროგრესირებს** და აღენიშნებათ **ანთების მარკერების დონის მკვეთრი მატება.**

**ბარიციტინიბთან** კომბინაციაში **რემდესივირი** ინიშნება წინამდებარე გაიდლაინში მოცემული **რემდესივირის დანიშვნის კრიტერიუმების შესაბამისად.**

**ბარიციტინიბით მკურნალობის რეკომენდებული რეჟიმი -** 4 მგ. პერორალურად დღეში ერთჯერ, 14 დღიანი ხანგრძლივობით ან კლინიკიდან გაწერამდე *(თუმცა მკურნალობის ოპტიმალური ხანგრძლივობა ჯერ-ჯერობით საბოლოოდ დადგენილი არ არის).*

**ბარიციტინიბის** **დოზის მოდიფიკაცია:** დოზა უნდა შემცირდეს 2 მგ/დღეში, როცა გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარე არის 30-60 მლ/წთ და 1 მგ/დღეში - როცა გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარე არის 15-30 მლ/წთ.

**ბარიციტინიბის დანიშვნის უკუჩვენებები:**

**ბარიციტინიბის** გამოყენება **არ არის რეკომენდებული** იმ პაციენტებში, რომლებსაც მკურნალობა ჩაუტარდა **ინტერლეიკინ-6-ის** და/ან **მისი რეცეპტორის ინიჰიბიტორებით,** ვინაიდან ამ უკანასკნელთან ერთად **ბარიციტინიბის** გამოყენების **უსაფრთხოება** და **ეფექტიანობა ჯერ-ჯერობით ბოლომდე შესწავლილი არ არის.**

**ბარიციტინიბი ასევე არ არის რეკომენდებული შემდეგი მდგომარეობების დროს:** ბაქტერიული, ვირუსული (არა საკუთრივ COVID-19), სოკოვანი ინფექციები, აქტიური ტუბერკულოზი, ავთვისებიანი სიმსივნეები (ლიმფომა და სხვ.) დადასტურებული ან საეჭვო თრომბოზი, გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარე <15 მლ/წთ, დიალიზი, თირკმლის შორსწასული უკმარისობა, თირკმლის მწვავე დაზიანება, ღვიძლის მძიმე უკმარისობა, ალტ-ს ნორმის ზედა ზღვარზე 5-ჯერ მატება და ასტ-ს ნორმის ზედა ზღვარზე 10-ჯერ მატება, ნეიტროფილების აბსოლუტური რაოდენობა [ANC] <1000 უჯრედი/მმ3, ლიმფოციტების აბსოლუტური რაოდენობის (ALC) კლება <500 უჯრედი/მმ3 -მდე, ჰემოგლობინი <8 გ/დლ -მდე.

**ბარიციტინიბის გვერდითი მოვლენები:** ზემო სასუნთქი გზების ინფექციები, გულისრევა, ღვიძლის ფერმენტების დონის მატება, თრომბოციტების რაოდენობის მატება, მარტივი ჰერპესი, ჰერპეს ზოსტერი, აკნე, ნეიტროპენია.

**ჰიპერმგრძნობელობა:** ანგიონევროზული შეშუპება, ჭინჭრის ციება და გამონაყარი. ჰიპერმგრძნობელობის სერიოზული რეაქციის განვითარებისთანავე ბარიციტინიბის გამოყენება დაუყოვნებლივ უნდა შეწყდეს.

**განსაკუთრებული სიფრთხილეები:**

**ბარიციტინიბის** გამოყენება, განსაკუთრებით იმუნოსუპრესიულ თერაპიაზე მყოფ პაციენტებში, ზრდის სერიოზული ბაქტერიული, ვირუსული, სოკოვანი (მათ შორის ინვაზიური მიკოზების: ანდიდიაზი, პნევმოცისტოზი და სხვ.), მიკობაქტერიული (მათ შორის ტუბერკულოზის - როგორც პულმონური, ისე ექსტრაპულმონური) და ოპორტუნისტული ინფექციების განვითარების რისკებს. **ბარიციტინიბით** მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებში ზემოთაღნიშნული ინფექციების განვითარების ეჭვის შემთხვევაში, ბარიციტინიბის გამოყენება დაუყოვნებლივ უნდა შეწყდეს.

**ტუბერკულოზი** - ბარიციტინიბით მკურნალობა არ უნდა ჩატარდეს აქტიური ტუბერკულოზის შემთხვევაში. განხილულ უნდა იქნეს ანტი-ტუბერკულოზური თერაპია ბარიციტინიბის დაწყებამდე იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ ლატენტური ან აქტიური ტუბერკულოზის ისტორია წარსულში და რომლებშიც მკურნალობის ადექვატური კურსი არ არის დადასტურებული.

**ვირუსული ინფექციების რეაქტივაცია** - ბარიტინიბის გამოყენებისას კლინიკურ კვლევებში დაფიქსირდა ვირუსული ინფექციების გააქტიურება, მათ შორის ჰერპესის ვირუსით გამოწვეული ინფექციების (მაგ., ჰერპეს ზოსტერი) გააქტიურების შემთხვევები. თუ ბარიციტინიბის მკურნალობაზე პაციენტს განუვითარდება ჰერპეს ზოსტერი, მედიკამენტით მკურნალობა უნდა შეჩერდეს.

**ბარიციტინიბით** მკურნალობა სიფრთხილით უნდა ჩატარდეს იმ პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ **გასტროინტესტინური პერფორაციის გაზრდილი რისკი.**

**ღვიძლის და თირკმლის უკმარისობა:** ბარიციტინიბი არ არის რეკომენდებული ღვიძლის ან თირკმლის მძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტებში.

**თრომბოზი:** კლინიკურ კვლევებში **ბარიციტინიბით** მკურნალობისას **დაფიქსირდა თრომბოზის მოვლენები,** მათ შორის ღრმა ვენების თრომბოზი და ფილტვის არტერიის თრომბოზი. შესაბამისად, ბარიციტინიბი სიფრთხილით უნდა იქნეს დანიშნული იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ თრომბოზის განვითარების გაზრდილი რისკი. ღრმა ვენების ან ფილტვის არტერიის თრომბოზის ნიშნების გამოვლინების შემთხვევაში, დაუყოვნებლივ უნდა მოხდეს აღნიშნული მდგომარეობის შეფასება და შესაბამისი კლინიკური მართვა.

**ღვიძლის ფერმენტის მომატება:** ბარიციტინიბით მკურნალობა შესაძლოა დაკავშირებული იყოს ღვიძლის ფერმენტების დონის მატებასთან. კლინიკურ კვლევებში ნანახი იქნა ალტ-ს ნორმის ზედა ზღვარზე 5-ჯერ მატება და ასტ-ს ნორმის ზედა ზღვარზე 10-ჯერ მატება. ბარიციტინიბით მკურნალობის დაწყებამდე საჭიროა ღვიძლის ფერმენტების განსაზღვრა. ალტ-ს ან ასტ--ს მატებისა და მედიკამენტით გამოწვეული ღვიძლის დაზიანების ეჭვის შემთხვევაში, ბარიციტინიბით მკურნალობა უნდა შეჩერდეს.

**ლიპიდური პარამეტრების მატება:** ბარიციტინიბით მკურნალობა ასოცირდებოდა ლიპიდური პარამეტრების ზრდასთან, მათ შორის მთლიანი ქოლესტერინის, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ჩათვლით. ლიპიდური პარამეტრების შეფასება უნდა მოხდეს ბარიციტინიბით მკურნალობის დაწყებიდან დაახლოებით 12 კვირის შემდეგ. ჰიპერლიპიდემიის მართვა უნდა მოხდეს შესაბამისი კლინიკური პროტოკოლებით.

**ნეიტროპენია** - კლინიკურ კვლევებში ბარიციტინიბით მკურნალობა დაკავშირებული იყო ნეიტროპენიასთან (ნეიტროფილების აბსოლუტური რაოდენობა [ANC] <1000 უჯრედი/მმ3). ბარიციტინიბი არ უნდა იქნეს დაწყებული ან უნდა შეწყდეს, თუ ANC <1000 უჯრედი/მმ 3.

**ლიმფოპენია** - კლინიკურ კვლევებში დაფიქსირებულ იქნა ლიმფოციტების აბსოლუტური რაოდენობის (ALC) კლება <500 უჯრედი/მმ3 -მდე. ბარიციტინიბი არ უნდა იქნეს დაწყებული ან უნდა შეწყდეს, თუ ALC <500 უჯრედი/მმ 3.

**ანემია** - ბარიციტინიბით მკურნალობისას კლინიკურ კვლევებში დაფიქსირდა ჰემოგლობინის დონის შემცირება <8 გ/დლ -მდე. ბარიციტინიბი არ უნდა დაინიშნოს ან მისი გამოყენება უნდა შეწყდეს იმ პაციენტებში, რომელთა ჰემოგლობინი <8 გ/დლ.

**ორსულობა და ლაქტაცია:** ორსულობის ან ლაქტაციის პერიოდში ბარიციტინიბის გამოყენების შესახებ ინფორმაცია ძალიან მწირია. ორსულ ქალებში აღნიშნული მედიკამენტი უნდა იქნეს გამოყენებული მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ პოტენციური სარგებელი აჭარბებს დედისა და ნაყოფის პოტენციურ რისკს. ბარიციტინიბით მკურნალობისას ძუძუთი კვება რეკომენდებული არ არის.

**ბარიციტინიბის** ანალოგიური მოქმედების მედიკამენტს ასევე წარმოადგენს **ტოფაციტინიბი,** თუმცა მასზე ჩატარებული **კვლევების შედეგები ჯერ-ჯერობით შედარებით მწირია.**