

В.А. Тимощенко
**АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА БАРИЦИТИНИБ
В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ
COVID-19**

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Д.С. Алексейчик
1-я кафедра внутренних болезней
Белорусский государственный медицинский университет
10-я городская клиническая больница, г. Минск

V.A. Timoschenko
**EFFICIENCY ANALYSIS OF BARICITINIB
IN COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH SEVERE COVID-19**
Tutor: PhD, associate professor D.S. Alekseychik
First Department of internal Diseases
Belarusian State Medical University
10th City Clinical Hospital, Minsk

Резюме. Проведен ретроспективный анализ 36 пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции. У пациентов, принимавших барицитиниб, отмечалось меньшее количество койко-дней, проведенных в стационаре; фиксировалась более высокая летальность, более частое развитие бактериальной суперинфекции.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, барицитиниб, кумулятивный риск, кумулятивное дожитие.

Resume. Retrospective analysis of 36 medical cards stationary patients with severe course of coronavirus infection was carried out. Patients treated with baricitinib had fewer hospital bed days; higher lethality and more frequent development of bacterial superinfection were noticed.

Keywords: coronavirus infection, baricitinib, cumulative risk, cumulative survival.

Актуальность. Актуальным для современной клинической практики является поиск результативных методов лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Несмотря на имеющиеся достижения отечественного здравоохранения в лечении COVID-19, остается ряд вопросов в части выбора препаратов лекарственной терапии для пациентов с COVID-19. Назначение препарата барицитиниб в таблетках может рассматриваться в качестве дополнительной терапии (рекомендуемая доза: 4 мг один раз в сутки в течение 7-14 дней) в сочетании с противовирусной терапией для лечения тяжелых форм COVID-19.

Цель: Изучить влияние препарата барицитиниб на течение тяжелой формы COVID-19.

Задачи:

1. Изучить и сравнить данные лабораторных методов исследования у пациентов в представленных группах.
2. Выявить статистически значимые различия в данных лабораторных методов исследования в выделенных группах.
3. Сравнить кумулятивный риск и функции дожития в двух группах.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 36 медицинских карт стационарных пациентов УЗ «10-я городская клиническая больница», г. Минск, находившихся на лечении в пульмонологическом инфекционном отделении в период с ноября 2021 по март 2022 гг. Пациенты были разделены на 2 группы: 19 пациентов, получавших стандартную терапию, 17 пациентов, получавших барицитиниб. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS Statistics.

Выделенные группы пациентов были сопоставимы по тяжести течения COVID-19, полу, заболеваемости сахарным диабетом, уровню С-реактивного белка, ферритина, Д-димеров в крови. Конечными точками исследования явились: количество койко-дней, проведенных в стационаре, процент летальности, развитие бактериальной суперинфекции, изменения в общем и биохимическом анализах крови после приема препарата.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст пациентов составил 53,0 [44,0-68,0], и 69,0 [64,0-81,5] лет соответственно, $p < 0,05$. Преобладали пациенты женского пола (70,6 % и 57,9 %, соответственно, $p > 0,05$). У пациентов, получавших барицитиниб, отмечалось меньшее количество койко-дней (21,0 [16,0-25,0] и 11,0 [8,5-13,5] соответственно, $p < 0,05$), однако при этом фиксировался больший процент летальности (10,5% [2] и 35,3% [6] соответственно, $p < 0,05$). Также для группы пациентов, получавших барицитиниб, было характерно более частое развитие бактериальной суперинфекции (15,8% [3] и 23,5% [4] соответственно, $p < 0,05$) (таблица 1).

Табл. 1. Клинические данные пациентов выделенных групп

Показатель	Без барицитиниба n=19	С барицитинибом n=17	Достоверность различий
Возраст, лет Me [25%-75%]	53,0 [44,0-68,0]	69,0 [64,0-81,5]	$p < 0,05$
Пол, (муж) (% [n])	42,1% [8]	29,4% [5]	$p > 0,05$
Количество койко-дней, Me [25%-75%]	21,0 [16,0-25,0]	11,0 [8,5-13,5]	$p < 0,05$
СД, (% [n])	21,1% [4]	29,4% [5]	$p > 0,05$
АГ, (% [n])			
1	15,8% [3]	11,8% [2]	$p > 0,05$
2	31,6% [6]	76,5% [13]	
3	5,3% [1]	0% [0]	
Нарушение ритма, (% [n])	26,3% [5]	58,8% [10]	$p > 0,05$
СД, (% [n])	21,1% [4]	29,4% [5]	$p > 0,05$
Летальность (% [n])	10,5% [2]	35,3% [6]	$p < 0,05$
Бактериальная суперинфекция	15,8% [3]	23,5% [4]	$p < 0,05$

В группе пациентов, получавших барицитиниб на момент госпитализации, была выявлена лимфоцитопения (30,00 [27,00-36,00] и 18,71 [12,50-32,00] соответственно, $p < 0,05$), моноцитопения (9,00 [7,00-10,00] и 7,00 [5,00-9,5] соответственно,

$p < 0,05$), более высокие значения ЛДГ (202,75 [175,93-226,90] и 287,10 [251,30-390,73] соответственно, $p < 0,05$) (таблица 2).

Табл. 2. Лабораторные данные представленных групп

Показатель	Без барицитиниба n=19	С барицитинибом n=17	Достоверность различий
Лейкоциты, клеток/мл Ме [25%-75%]	7,03 [6,06-8,62]	7,63 [6,42-10,81]	$p_{1 \text{ и } 2} > 0,05$
Тромбоциты, клеток/мл Ме [25%-75%]	276,10 [180,10-311,00]	264,10 [205,30-340,05]	$p_{1 \text{ и } 2} > 0,05$
СОЭ, мм/час, Ме [25%-75%]	32,00 [24,00-38,00]	27,50 [15,25-34,50]	$p_{1 \text{ и } 2} > 0,05$
Палочкоядерные, % Ме [25%-75%]	5,00 [4,00-6,00]	5,00 [4,25-7,75]	$p_{1 \text{ и } 2} > 0,05$
Лимфоциты, % Ме [25%-75%]	30,00 [27,00-36,00]	18,71 [12,50-32,00]	$p_{1 \text{ и } 2} < 0,05$
Моноциты, % Ме [25%-75%]	9,00 [7,00-10,00]	7,00 [5,00-9,5]	$p_{1 \text{ и } 2} < 0,05$
Мочевина, Ме [25%-75%]	6,30 [5,40-7,80]	8,30 [7,00-11,20]	$p_{1 \text{ и } 2} < 0,05$
Креатинин, Ме [25%-75%]	78,50 [67,90-90,70]	83,85 [64,73-97,75]	$p_{1 \text{ и } 2} > 0,05$
ЛДГ, Ме [25%-75%]	202,75 [175,93-226,90]	287,10 [251,30-390,73]	$p_{1 \text{ и } 2} < 0,05$
CRP, Ме [25%-75%]	61,20 [34,25-130,3]	54,80 [34,50-85,20]	$p_{1 \text{ и } 2} > 0,05$
Ферритин Ме [25%-75%]	430,00 [323,50-543,20]	493,60 [315,70-685,40]	$p_{1 \text{ и } 2} > 0,05$
Д-Димеры Ме [25%-75%]	548,10 [273,00-675,70]	340,52 [203,48-734,43]	$p_{1 \text{ и } 2} > 0,05$
МНО Ме [25%-75%]	1,1 [1,01-1,18]	1,22 [1,10-1,36]	$p_{1 \text{ и } 2} < 0,05$

Также в группе пациентов, получавших барицитиниб, отмечался подъем уровня лейкоцитов (6,75 [4,9-8,94] и 7,63 [6,42-10,81] соответственно, $p < 0,05$), тромбоцитов (147,70 [121,50-210,50] и 264,10 [205,30-340,05] соответственно, $p < 0,05$), калия (4,20 [3,70-4,65] и 4,60 [4,33-5,30] соответственно, $p < 0,05$) в крови после начала получения препарата (таблица 3).

Табл. 3. Сравнение лабораторных данных до и после применения барицитиниба

Показатель	До барицитиниба n=19	После барицитинибом n=17	Достоверность различий
Лейкоциты, клеток/мл Ме [25%-75%]	6,75 [4,9-8,94]	7,63 [6,42-10,81]	$p_{1 \text{ и } 2} > 0,05$

Продолжение таблицы 3

Тромбоциты, клеток/мл Ме [25%-75%]	147,70 [121,50-210,50]	264,10 [205,30-340,05]	$p_{1 \text{ и } 2} > 0,05$
СОЭ, мм/час, Ме [25%-75%]	26,50 [14,00-32,00]	27,50 [15,25-34,50]	$p_{1 \text{ и } 2} > 0,05$
Палочкоядерные, % Ме [25%-75%]	5,00 [4,00-6,00]	5,00 [4,25-7,75]	$p_{1 \text{ и } 2} > 0,05$
Лимфоциты, % Ме [25%-75%]	22,00 [15,05-32,5]	18,71 [12,50-32,00]	$p_{1 \text{ и } 2} < 0,05$
Моноциты, % Ме [25%-75%]	7,00 [5,00-9,25]	7,00 [5,00-9,5]	$p_{1 \text{ и } 2} < 0,05$
К Ме [25%-75%]	4,20[3,70-4,65]	4,20[3,70-4,65]	$p_{1 \text{ и } 2} < 0,05$
ЛДГ, Ме [25%-75%]	202,75[175,93-226,90]	287,10[251,30-390,73]	$p_{1 \text{ и } 2} < 0,05$
CRP, Ме [25%-75%]	100,00[34,25-130,30]	54,80[34,50-85,20]	$p_{1 \text{ и } 2} > 0,05$
Ферритин, Ме [25%-75%]	430,00[323,50-543,20]	493,60[315,70-685,40]	$p_{1 \text{ и } 2} > 0,05$
Д-Димеры, Ме [25%-75%]	548,10[273,00-675,70]	340,52[203,48-734,43]	$p_{1 \text{ и } 2} > 0,05$
МНО Ме [25%-75%]	1,1[1,01-1,18]	1,22[1,10-1,36]	$p_{1 \text{ и } 2} < 0,05$

При построении модели кривой дожития в представленных группах по методу Каплана-Мейера, было определено, что различия в потенциальном риске смертности в обеих группах статистически достоверны по трем факторам сравнения (Log Rank (Mantel-Cox) $\chi^2=5,685$, $p=0,017$), (Breslow (Generalized Wilcoxon) $\chi^2=6,064$, $p=0,014$), (Tarone-Ware $\chi^2=5,924$, $p=0,015$) (таблица 4).

Табл. 4. Достоверность различий частоты смертности в двух группах

Факторы сравнения	χ^2	Ст.Св.	Достоверность различий, p
Log Rank (Mantel-Cox)	5,685	1	P=0,017
Breslow (Generalized Wilcoxon)	6,064	1	P=0,014
Tarone-Ware	5,924	1	P=0,015

Кумулятивный риск (рисунок 1) при приеме барицитиниба значительно возрастает, кумулятивное дожитие же при этом значительно снижается.

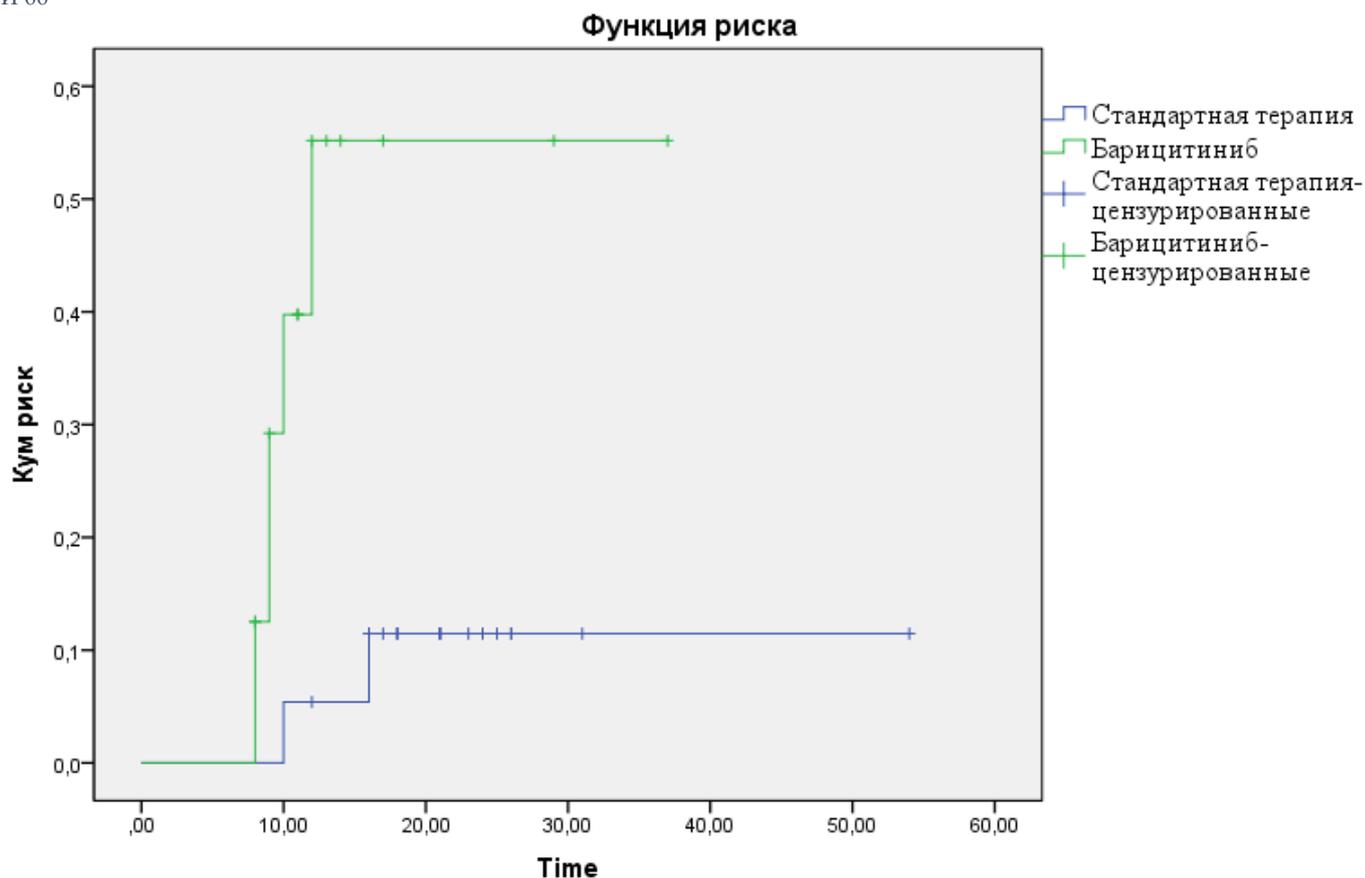


Рис. 1 – Определение кумулятивного риска

Выводы:

1. В группе пациентов, получавших барицитиниб, отмечалось меньшее количество койко-дней, проведенных в стационаре; фиксировалась более высокая летальность, более частое развитие бактериальной суперинфекции. После приема препарата наблюдалось повышение уровня лейкоцитов, тромбоцитов и калия в крови.
2. При расчете модели кривой дожития по методу Каплана-Мейера установлено, что пациенты, получавшие барицитиниб, имели более высокий потенциальный риск летального исхода из-за присоединения бактериальной суперинфекции.

Литература

1. Покровский, В. И. SARS: тяжелый острый респираторный синдром. Новый вирус, новая болезнь. Цитокины и воспаление / В. И. Покровский, О. И. Киселев, П. Г. Назаров // 2003. – № 2(2). – С.42-51.
2. Справочник Vidal. Справочник лекарственных средств [Электронный ресурс] / Электрон. дан. – М. : Регистр. номер и дата регистрации СМН: Эл № ФС77-79153 от 15.09.2020. – Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/2874> (дата обращения: 15.01.2022).
3. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) –China, 2020. China CDC Weekly. 2020. – № 2(8). – P.13-22.