

М. Ф. Шведова, М. С. Михновец
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БАРИЦИТИНИБА У ПАЦИЕНТОВ С
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

Научный руководитель: преп.-стаж. Ю. В. Кашкур
Кафедра фармакологии,
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

M. F. Shvedova, M. S. Mikhnovetz
**EFFICIENCY OF APPLICATION OF BARICITINIB IN PATIENTS WITH
RHEUMATOID ARTHRITIS**

Tutor: teach.-int. Y. V. Kashkur
Department of Pharmacology,
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В данной работе мы проанализировали эффективность применения барицитиниба у пациентов с ревматоидным артритом умеренного и тяжёлого течения по результатам двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Количественный анализ данных мы провели с помощью метаанализа (Mantel-Haenszel, fixed effect) для двух исходов (ACR20 и DAS28). По результатам метаанализа барицитиниб является эффективным противоревматическим средством.

Ключевые слова: барицитиниб, ревматоидный артрит, ACR20, DAS28.

Resume. In this research we analyzed the efficiency of baricitinib in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis based on the results of double-blind placebo-controlled studies. A meta-analysis (Mantel-Haenszel, fixed effect) was used for data analysis for two outcomes (ACR20 and DAS28). According to the results of metaanalysis, baricitinib is an effective anti-rheumatic drug.

Keywords: baricitinib, reumathoid arthritis, ACR20, DAS28.

Актуальность. Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани, которое в первую очередь поражает суставы. В настоящее время одним из новейших средств для лечения РА является барицитиниб – ингибитор JAK-киназы 1 и 2 типа. Барицитиниб нарушает внутриклеточную передачу сигнала с участием белков СТАТ, что модулирует экспрессию генов в иммунокомпетентных клетках и подавляет потенциал аутоагрессии [1,2]. Несмотря на весомые теоретические аргументы полезности барицитиниба при РА, его клиническая эффективность и переносимость изучены недостаточно.

Цель: проанализировать и систематизировать литературные данные об эффективности барицитиниба у пациентов с РА.

Задачи:

1. Провести систематический поиск литературы
2. Отобрать исследования в соответствии с критериями включения.
3. Выполнить метаанализ
4. Оценить риск предвзятости во включенных исследованиях (RoB 2,0)
5. Оценить качество полученных результатов (GRADE)

Материал и методы. Участниками исследования являлись взрослые (18 лет и старше) пациенты с ревматоидным артритом средней или тяжелой степени с неадекватной реакцией на предшествующую терапию обычными противоревматическими

препаратами, с или без сопутствующих заболеваний, любой национальности, которые получали барицитиниб. В данную работу мы включили двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования (РКИ) имеющие следующие параметры: вмешательство - барицитиниб 4 мг; сравнение - плацебо; длительность приема барицитиниба/плацебо - 12 недель и более. Оценка исходов проводилась по шкалам ACR20 и DAS28, которые используются для измерения активности ревматоидного артрита.

Поиск исследований за период вплоть до 12 декабря 2019 года осуществлялся в следующих базах данных: Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, MEDLINE, Ebase.com, PubMed.

Среди 229 статей мы провели отбор по следующим параметрам: рандомизированные плацебо-контролируемые исследования (исключено 124 статьи, которые не являлись плацебо-контролируемыми), наличие абстракта (исключено 6 статей без абстрактов), наличие полных текстов (исключено 70 статей без доступа к полным текстам), а также повторяющиеся исследования (исключено 17 дублирующихся исследований). Таким образом, в количественный анализ были включены 12 исследований с общим количеством участников 3346.

Статистическая обработка данных проводилась в Microsoft® Office Excel, RewMan 5.3. Оценка риска предвзятости выполнена с помощью Risk of Bias tool 2.0 по следующим доменам: риск предвзятости, связанный с рандомизацией процесса (отличалось ли количество участников, получавших плацебо и барицитиниб), риск предвзятости, связанный с последствием назначения барицитиниба (мог ли исследователь по проявлению побочных эффектов определить, принимает пациент плацебо или барицитиниб), недостающие данные о результатах (исключались ли пациенты в процессе исследования), риск предвзятости в оценке исходов (отличались ли на разных неделях результаты оценки эффектов плацебо и барицитиниба), риск предвзятости при выборе заявленного результата (совпадали ли методы оценки эффективности препарата с заявленными до начала исследования методами) [3]. Оценка качества доказательств выполнена с помощью GRADEpro GDT по следующим доменам: риск предвзятости, противоречивость (неоднородность или изменчивость результатов в разных исследованиях), косвенность (исследования, которые не дают прямого ответа или не относятся к вопросу обзора), неточность (малый размер выборки, широкие доверительные интервалы). Оценка предвзятости при публикации исследований выполнена в RewMan 5.3 с использованием графика по типу воронки.

Результаты и их обсуждение. Первый исход, который мы оценивали, – ACR20. Результаты метаанализа (Mantel-Haenszel, fixed effect) по ACR20 (рисунок 1) следующие: отношение шансов составило 3,26 (95% CI, от 2,82 до 3,77), $\chi^2=13,42$, $P=0,27$ (>0.05), $I^2=18\%$. Таким образом, шанс достижения ACR20 в экспериментальной группе статистически достоверно выше по сравнению с группой контроля, выборка гомогенна.

Для ACR20 был оценён риск предвзятости (рисунок 2). Согласно полученным результатам исследования NCT01710358, NCT00902486 были отмечены как исследования с высоким риском предвзятости, так как измерение эффективности применения барицитиниба и плацебо на разных точках оценки результата проводилось с использованием рознящихся методов (рентгенография, анкетирование). Исследования

Tanaka2016, Keystone2015, Genovese2012 были отмечены как исследования со средним риском предвзятости, так как количество участников, принимавших барицитиниб и плацебо, существенно отличалось. В других исследованиях риск предвзятости был оценён как низкий.

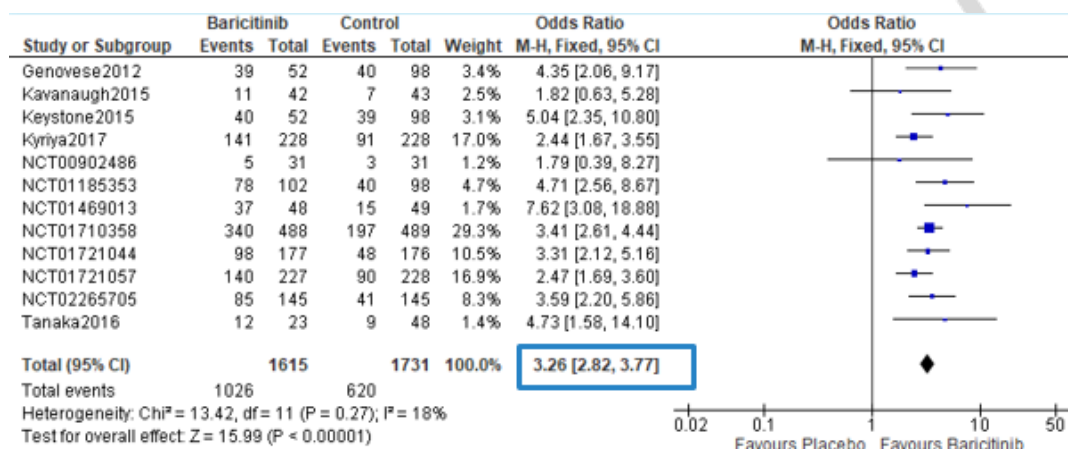


Рис. 1 – Количественный анализ по ACR20



Рис. 2 – Оценка риска предвзятости для ACR20

Для исхода ACR20 качество доказательств было оценено как среднее (рисунок 3) в связи с высоким в двух исследованиях и средним в трёх исследованиях риском предвзятости. По остальным доменам качество доказательств не было снижено.

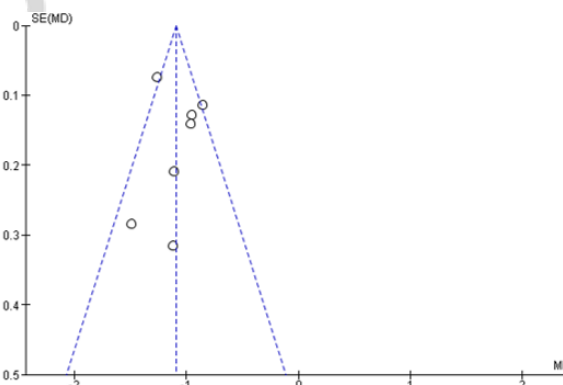


Рис. 3 – Оценка качества доказательств для ACR20

Риск предвзятости при публикации для исхода ACR20 невелик, так как полученный график по типу воронки (рисунок 4) симметричен.

Показатели качества					Число пациентов		Эффект		Качество
Число исследований	Риск предвзятости	Противоречивость	Косвенность	Неточность	Барицитиниб	Плацебо	Относительный (95% CI)	Абсолютный (95% CI)	
					ACR20				
12	+	-	-	-	1025/1615 (63.5%)	621/ 1731 (35.9%)	OR 3.26 (2.82 to 3.77)	287 more per 1 000 (from 253 more to 320 more)	СРЕДНЕЕ ⊕⊕⊕○

Рис. 4 – Оценка риска предвзятости при публикации для ACR20

Следующий исход, который мы оценивали – DAS28. Результаты мета-анализа по DAS28 (рисунок 5) следующие: разница средних составляет -1,1 (95% CI, от -1,19 до -1,00). Снижение данного показателя достоверно больше в экспериментальной группе по сравнению с плацебо. Снижение на 1,1 пункт свидетельствует о умеренном улучшении состояния. $X^2=13,2$, $P=0,04$ ($<0,05$), $I^2=55\%$, следовательно, результат достоверный, гетерогенность умеренная.

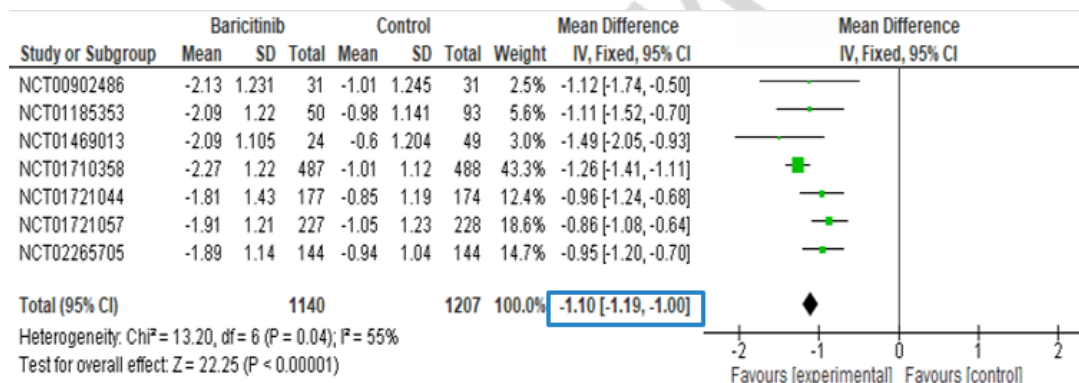


Рис. 5 – Количественный анализ по DAS28

Оценка риска предвзятости для исхода DAS28 (рисунок 6) имела следующие результаты: исследования NCT01710358, NCT00902486 были отмечены как исследования с высоким риском предвзятости (см. выше), другие исследования имеют низкий риск предвзятости.

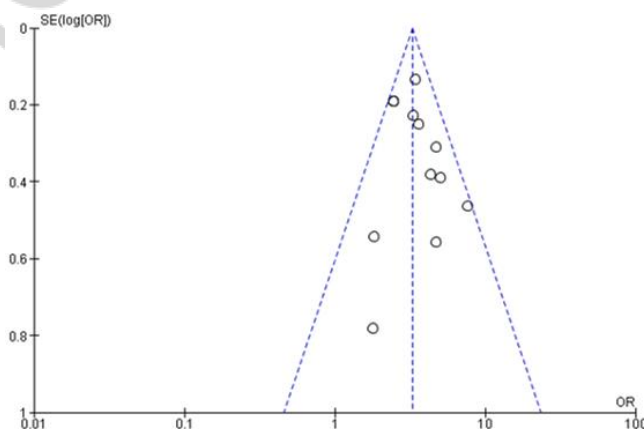


Рис. 6 – Оценка риска предвзятости для DAS28

Для исхода DAS28 качество доказательств было оценено как среднее (рисунок 7) в связи с высоким риском предвзятости в двух исследованиях. По остальным доменам качество доказательств не было снижено.

NCT02265705	NCT01721057	NCT01721044	NCT01710358	NCT01469013	NCT01185353	NCT00902486	Риск предвзятости, связанный с рандомизацией процесса Риск предвзятости связанный с последствием назначения <u>барицитиниба</u> Недостающие данные о результатах Риск предвзятости в оценке исходов* Риск предвзятости при выборе заявленного результата
+	+	+	+	+	+	+	
+	+	+	+	+	+	+	
+	+	+	+	+	+	+	
+	+	+	+	+	+	+	
+	+	+	+	+	+	+	

Рис. 7 – Оценка качества доказательств для DAS28

Риск предвзятости при публикации для исхода DAS28 невелик, так как полученный график по типу воронки (рисунок 8) симметричен.

Показатели качества					Число пациентов		Эффект		Качество
Число исследований	Риск предвзятости	Противоречивость	Косвенность	Неточность	<u>Барицитиниб</u>	Плацебо	Относительный (95% CI)	Абсолютный (95% CI)	
DAS28									
7	+	-	-	-	1140	1207	-	MD 1.1 lower (1.19 lower to 1 lower)	СРЕДНЕЕ ⊕⊕⊕○

Рис. 8 – Оценка риска предвзятости при публикации для DAS28

Выводы:

1 В ходе работы из 229 статей было отобрано 12, которые вошли в количественный анализ (мета-анализ) для двух исходов (ACR20, DAS28), по результатам которого барицитиниб является эффективным противоревматическим средством, облегчающим течение РА (тяжелого и средней тяжести), и ускоряющим достижение ремиссии.

2 Исследования NCT01710358, NCT00902486 имеют высокий риск предвзятости (т.к. методы измерения эффективности барицитиниба и плацебо отличались на разных точках оценки результата), исследования Tanaka2016, Keystone2015, Genovese2012 имеют средний риск предвзятости (т.к. различное число участников в группах барицитиниба и плацебо). Риск предвзятости в остальных исследованиях низкий.

3 Качество доказательств по ACR20 относится к среднему в связи с тем, что в исследованиях NCT01710358, NCT00902486 был высокий риск предвзятости, а также в исследованиях Tanaka2016, Keystone2015, Genovese2012 был средний риск предвзятости.

4 Качество доказательств по DAS28 относится к среднему уровню (NCT01710358, NCT00902486 - высокий риск предвзятости). Мы предполагаем, что

разница в доказательности изменяется в зависимости от количества исследований и, соответственно, гетерогенности результатов.

Литература

1. Y. Tanaka, K. Yamaoka. JAK inhibitor for treating rheumatoid arthritis: from basic to clinical / Tanaka Y., Yamaoka K. // *Modern Rheumatology*. – 2013. – volume 23, issue 3. – P.415–424.
2. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050 / J. Fridman, P. Scherle, R. Collins et al. // *The Journal of Immunology*. – 2010. - volume 184, issue 9. – P.5298–5307.
3. Higgins J., Savović J, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2): 4-24 [ЭЛЕКТРОННЫЙ РЕСУРС]. Режим доступа: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials> (дата обращения 26.03.2020).
4. Schünemann H. Brożek J. Guyatt G. Oxman A. GRADE handbook [ЭЛЕКТРОННЫЙ РЕСУРС]. Режим доступа: https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#ftnt_ref1 (дата обращения 03.04.2020).

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ