

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БАРИЦИТИНИБА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Михновец М.С., Шведова М.Ф., Кашкур Ю.В

Белорусский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии,
г. Минск

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

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.

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.

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 исследования. 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, RevMan 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 RevMan 5.3 с использованием графика по типу воронки.

Результаты исследования 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.

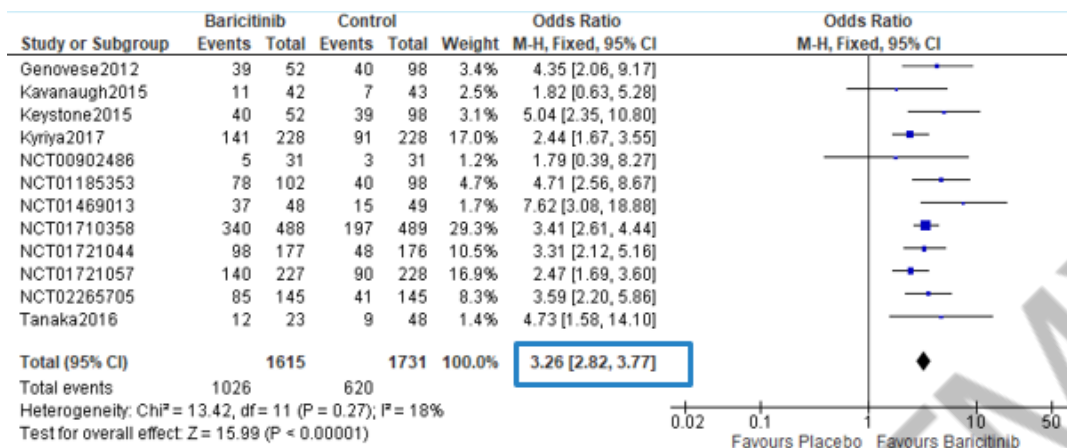


Рис. 1 – Количественный анализ по ACR20

Study	Genovese2012	Kavanaugh2015	Keystone2015	Kyriya2017	NCT00902486	NCT01185353	NCT01469013	NCT01710358	NCT01721044	NCT01721057	NCT02265705	Tanaka2016
Риск предвзятости, связанный с рандомизацией процесса	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Риск предвзятости связанный с последствием назначения <u>барicitиниба</u>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Недостающие данные о результатах	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Риск предвзятости в оценке исходов	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Риск предвзятости при выборе заявленного результата	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

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.

Показатели качества	Число пациентов				Эффект		Качество		
	Число исследований	Риск предвзятости	Противоречивость	Косвенность	Неточность	Барицитиниб		Плацебо	Относительный (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. 3 – Оценка качества доказательств для ACR20

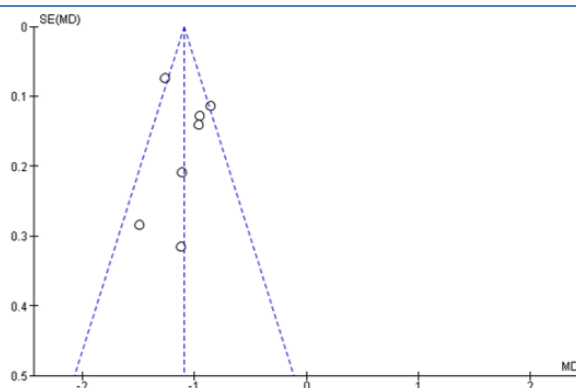


Рис. 4 – Оценка риска предвзятости при публикации для ACR20

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

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.

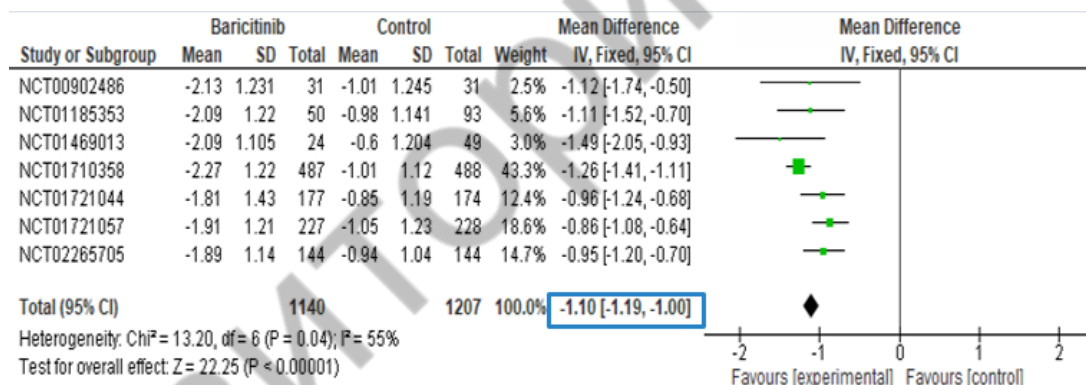


Рис. 5 – Количественный анализ по DAS28

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.

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.

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

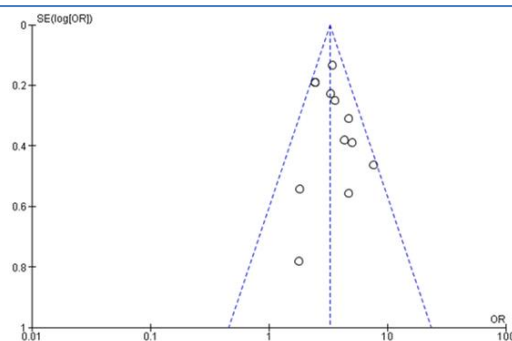


Рис. 6 – Оценка риска предвзятости для DAS28

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

Рис. 7 – Оценка качества доказательств для DAS28

Показатели качества					Число пациентов		Эффект		Качество
Число исследований	Риск предвзятости	Противоречивость	Косвенность	Неточность	Барицитиниб	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.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html#ftnt_ref1 (дата обращения 03.04.2020).