

Эффективность ингибиторов Янус-киназ при ревматоидном артрите: систематический обзор и метаанализ

© Чеберда А. Е., Белоусов Д. Ю.

ООО «Центр фармакоэкономических исследования, Москва, Российская Федерация

Аннотация. Цель. Оценить профили эффективности различных режимов дозирования тофацитиниба, барицитиниба и упадацитиниба — новых селективных пероральных ингибиторов Янус-киназы, при ревматоидном артрите (РА). **Материалы и методы.** Рандомизированные контролируемые исследования тофацитиниба, барицитиниба и упадацитиниба при РА были выявлены в базах данных MEDLINE и Cochrane. Для оценки относительных рисков (ОР) эффективности и средней разницы в оценке качества жизни (КЖ) в метаанализе были использованы модели случайных эффектов. Для оценки эффективности был использован критерий ACR20, а для оценки показателей КЖ — индекс HAQ-DI. **Результаты.** Было отобрано двадцать исследований с общим низким риском систематической ошибки. Тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб улучшали контроль РА по критерию ACR20 (ОР 2,03; 95% ДИ 1,87–2,20) и по индексу HAQ-DI (средняя разница –0,31; 95% ДИ –0,34 — –0,28) по сравнению с плацебо. **Заключение.** Тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб значительно улучшают контроль РА и КЖ пациентов. Для принятия дальнейших решений необходимы сравнительные клинические исследования изученных ингибиторов Янус-киназы в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; тофацитиниб; барицитиниб; упадацитиниб; ингибиторы янус-киназ; систематический обзор; метаанализ; HAQ-DI; ACR20

Для цитирования: Чеберда А. Е., Белоусов Д. Ю. Эффективность ингибиторов Янус-киназ при ревматоидном артрите: систематический обзор и метаанализ. *Качественная клиническая практика*. 2023; (4):96–107. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-96-107>

Поступила: 20.11.2023. **В доработанном виде:** 10.12.2023. **Принята к печати:** 15.12.2023. **Опубликована:** 30.12.2023

Effectiveness of Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis

© Alexey E. Cheberda, Dmitry Yu. Belousov

Center for Pharmacoeconomics Research LLC, Moscow, Russian Federation

Abstract. Aim. To assess the efficacy profiles of different dosing regimens of tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib — novel selective oral Janus activated kinase inhibitors, in rheumatoid arthritis (RA). **Materials and methods.** Randomized controlled trials of tofacitinib, baricitinib and upadacitinib in RA were identified from MEDLINE, and Cochrane databases. Random-effects models were used to estimate pooled mean differences (MD) and relative risks (RRs). American College of Rheumatology 20 % (ACR20), Health Assessment Questionnaire–Disability Index (HAQ-DI) were calculated. **Results.** Twenty trials with an overall low risk of bias were identified. Tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib improved RA control as determined by ACR20 (RR, 2.03; 95 % CI, 1.87 to 2.20) and HAQ-DI (MD, –0.31; 95% CI, –0.34 to –0.28) compared with placebo. **Conclusion.** Tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib significantly improve RA control. To make further decisions, comparative clinical trials of the Janus kinase inhibitors in the real-world clinical practice are necessary.

Keywords: rheumatoid arthritis; tofacitinib; baricitinib; upadacitinib; Janus kinase inhibitors; systematic review; meta-analysis; HAQ-DI; ACR20

For citation: Cheberda AE, Belousov DYU. Effectiveness of Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(4):96–107. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-96-107>

Received: 20.11.2023. **Revision received:** 10.12.2023. **Accepted:** 15.12.2023. **Published:** 30.12.2023

Актуальность / Actuality

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, характеризующееся прогрессирующей деструкцией суставов и поражением внутренних органов, развитие которого определяется сложным взаимодействием

факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета [1, 2]. РА является частым и одним из наиболее тяжёлых иммуновоспалительных заболеваний человека, что определяет большое медицинское и социально-экономиче-

ское значение этой патологии [3]. Распространённость РА среди взрослого населения в 2017 году в России зарегистрирована более чем у 300 тысяч пациентов с РА, в то время как по данным Российского эпидемиологического исследования РА страдает около 0,6% от общей популяции [4, 5]. Соотношение женщин к мужчинам — 3:1. Заболевание встречается во всех возрастных группах, но пик заболеваемости приходится на наиболее трудоспособный возраст — 40–55 лет.

Янус-киназы (JAK) представляют собой ферменты, которые трансдуцируют внутриклеточные сигналы от клеточных рецепторов ряда цитокинов и факторов роста, участвующих в процессах гемопоэза, воспаления и иммунного ответа. Семейство ферментов JAK представлено четырьмя JAK-белками: JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназы-2 (TYK2), которые работают в парах, фосфорилируя и активируя белки-переносчики сигнала и активаторы транскрипции (*англ.* signal transducer and activator of transcription; STAT), в том числе STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B и STAT6. Процесс фосфорилирования, в свою очередь, модулирует экспрессию генов и функции клеток. JAK1 играет важную роль в передаче цитокинами сигналов воспаления, в то время как JAK2 важен для созревания эритроцитов, JAK3 принимает участие в иммунном надзоре и регуляции функции лимфоцитов.

Ингибиторы Янус-киназ модулируют эти сигнальные каскады реакций, частично ингибируя ферментативную активность JAK1, JAK2 и JAK3, тем самым уменьшая фосфорилирование и активацию STAT, которая опосредует действие различных цитокинов, принимающих участие в развитии РА.

Ингибиторы Янус-киназ это таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП). К основным представителям класса ингибиторов Янус-киназ относятся: тофацитиниб, блокирующий JAK1/JAK3; барицитиниб, блокирующий JAK1/JAK2; упадацитиниб, блокирующий JAK1>JAK2, JAK3.

Тофацитиниб является селективным и обратимым ингибитором Янус-киназы 1 и 3 (JAK1 и JAK3). Селективность в отношении JAK2 у тофацитиниба выражена в меньшей степени. Препарат показан для лечения [6]:

- взрослых пациентов с умеренным или тяжёлым активным ревматоидным артритом с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП);
- взрослых пациентов с активным псориатическим артритом с неадекватным ответом на один или несколько БПВП;

- взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом с неадекватным ответом на традиционную терапию;
- активного полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита у пациентов в возрасте 2-х лет и старше;
- взрослых пациентов с хроническим бляшечным псориазом умеренной или тяжёлой степени выраженности, когда показана системная терапия или фототерапия;
- для индукционной и поддерживающей терапии взрослых пациентов с умеренным или тяжёлым активным язвенным колитом с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью глюкокортикостероидов, азатиоприна, 6-меркаптопурина или ингибиторов фактора некроза опухолей.

Барицитиниб — селективный иммунодепрессант, обратимый ингибитор Янус-киназы 1 и 2 (JAK1 и JAK2).

Показания к медицинскому применению барицитиниба, согласно инструкции по медицинскому применению [6]:

- лечение активного ревматоидного артрита умеренной или тяжёлой степени у взрослых пациентов с непереносимостью или отсутствием адекватного ответа на лечение одним или несколькими БПВП;
- лечение атопического дерматита умеренной или тяжёлой степени у взрослых пациентов;
- лечение очаговой аллопеции тяжёлой степени у взрослых пациентов;
- лечение новой коронавирусной инфекции у госпитализированных взрослых пациентов, нуждающихся в низкопоточной оксигенотерапии или высокопоточной оксигенотерапии/неинвазивной искусственной вентиляции лёгких.

Упадацитиниб — селективный обратимый мощный ингибитор JAK1 по сравнению с JAK2 и JAK3.

Показания к медицинскому применению барицитиниба, согласно инструкции по медицинскому применению [6]:

- ревматоидный артрит умеренной и высокой активности у взрослых пациентов (в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими традиционными синтетическими БПВП);
- активный псориатический артрит у взрослых пациентов (в качестве монотерапии или в комбинации с небиологическими БПВП);
- активный анкилозирующий спондилит у взрослых пациентов;

- среднетяжёлый и тяжёлый атопический дерматит у взрослых пациентов и детей от 12 лет и старше, которым показано лечение препаратами системного действия.

С клинической точки зрения большее значение имеет не селективность действия ингибиторов Янус-киназ как таковая, а её потенциальное влияние на эффективность препаратов этой группы. Хотя прямые сравнительные исследования ингибиторов Янус-киназ при РА не проводились, тем не менее, в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) все они по эффективности достоверно превосходили плацебо, а частота ответа на лечение была сопоставимой. Спектр нежелательных явлений ингибиторов Янус-киназ также был сходным [7]. Однако, чтобы сравнить эффективность этих трёх препаратов у пациентов с РА, необходимо провести систематический обзор и метаанализ всех опубликованных РКИ.

Целью данного исследования — проведение систематического обзора и метаанализа по сравнению эффективности трёх ингибиторов Янус-киназ: тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб при лечении ревматоидного артрита.

Материалы и методы / Materials and methods

Для решения поставленной цели был проведён систематический обзор литературных данных, посвящённых этой теме, с последующей их критической оценкой. По заранее разработанному Плану проведения систематического обзора нами был проведён поиск и отбор имеющихся на момент проведения релевантных РКИ, посвящённых изучению применения ингибиторов Янус-киназ у пациентов с ревматоидным артритом.

Показание к применению препаратов сравнения: лечение взрослых пациентов с умеренным или тяжёлым активным ревматоидным артритом с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (например, метотрексат).

Популяция пациентов: больные с ревматоидным артритом (согласно коду МКБ-10: M05, M06).

Популяция пациентов, на которых распространяются результаты данного исследования: больные старше 18 лет с активным ревматоидным артритом с умеренной или высокой активностью.

Препараты сравнения: в систематический обзор были включены три ингибитора Янус-киназ: тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб.

Режим дозирования препаратов сравнения:

- тофацитиниб (5 и 10 мг два раза в день);
- барицитиниб (2 и 4 мг один раз в день);
- упадацитиниб (15 и 30 мг один раз в день).

Выбор критериев эффективности (исходов).

В качестве критериев эффективности, демонстрирующих клиническую эффективность терапии РА, были взяты такие показатели как:

- доля пациентов, достигших ответа на противоревматическую терапию по критериям Американской коллегии ревматологии (*англ.* American College of Rheumatology; ACR): ACR20 — улучшение на $\geq 20\%$ [8];
- результаты по опроснику оценки состояния здоровья (качеству жизни) по индексу инвалидности (*англ.* Health Assessment Questionnaire — Disability Index; HAQ-DI), в котором баллы варьируются от 0 до 3, причём более высокие баллы указывают на большую инвалидность; для показателей HAQ-DI улучшение по сравнению с исходным уровнем на 0,22 или более определялось как минимальное клинически значимое различие [9, 10].

Систематический поиск и отбор релевантных РКИ производился с учётом определённых ранее показаний к применению препаратов сравнения и оцениваемых исходов согласно рекомендации «Предпочтительные параметры отчётности для систематических обзоров и метаанализа» (*англ.* Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis; PRISMA) [11].

Два исследователя (Чеберда А. Е., Белоусов Д. Ю.) независимо друг от друга проводили поиск, отбор и извлечение данных в двух библиографических базах данных: MEDLINE[®] [12] (через PubMed), Кокрейновском регистре контролируемых исследований (Cochrane Control Trials Registry, CENTRAL) [13] по состоянию на 01 сентября 2023 года на предмет наличия резюме по проведённым РКИ. Разногласия по выбору исследования были решены путём консенсуса.

Язык публикации не являлся критерием отбора найденных работ. Просматривали резюме всех имеющихся исследований, включая библиографии для других значимых публикаций (например, из систематических обзоров и метаанализов). Если одно и то же исследование было опубликовано в разных источниках и использовались примерно одинаковые данные, в анализе применяли только самые последние, крупные или полные РКИ и данные. Мы использовали только полнотекстовые версии научных публикаций, в то время как исследования, опубликованные исключительно в абстрактной форме, были исключены. Извлекаемую информацию заносили

в специально разработанную электронную базу данных в MS Excel.

По каждой публикации из списка, полученного в результате сформированного поискового запроса, оценивали соответствие её критериям включения и невключения.

Применялась следующая схема анализа и проверки соответствия публикации критериям, указанным ниже:

- оценка после прочтения названия;
- оценка после прочтения резюме;
- оценка после прочтения полного текста публикации.

Критерии включения:

- взрослые пациенты старше 18 лет,
- дизайн исследований: рандомизированные контролируемые клинические исследования,
- умеренная или высокая активность РА,
- длительность наблюдения в РКИ: до 24 месяцев,
- способ введения препаратов сравнения: пероральный приём,
- предшествующая терапия проводилась одним или несколькими БПВП,
- исследуемая терапия проводится тсБПВП: тофацитиниб либо барицитиниб, либо упадацитиниб;
- в анализ были включены все пациенты, которые были рандомизированы в группы сравнения в РКИ (т. н. ИТТ-популяция (*англ.* intention-to-treat)).

Критерии невключения:

- дизайн исследований:
 - нерандомизированные проспективные клинические исследования,
 - исследования реальной клинической практики (*англ.* real-world studies; RWS),
 - ретроспективные когортные исследования,
 - обзоры литературы,
 - клинические исследования I фазы,
 - исследования фармакокинетики,
 - исследования биодоступности,
 - исследования биоэквивалентности,
 - исследования качества жизни,
 - изучение комплаентности,
 - превентивные исследования,
 - фармакоэкономические исследования,
 - исходы, сообщаемые пациентом (*англ.* patient-reported outcomes; PROs),
 - регистры болезней,
 - систематические обзоры,
 - метаанализы;
- клиническая стадия РА: очень ранняя стадия длительностью болезни <6 месяцев; ранняя стадия длительностью болезни 6 мес. — 1 год;
- активность РА: низкая активность.

Результаты / Results

По сформированному запросу было найдено 243 потенциально значимых статьи, соответствующих поисковому запросу, после дальнейшего анализа были отобраны и включены в систематический обзор и последующий метаанализ 20 РКИ (см. рис. 1).

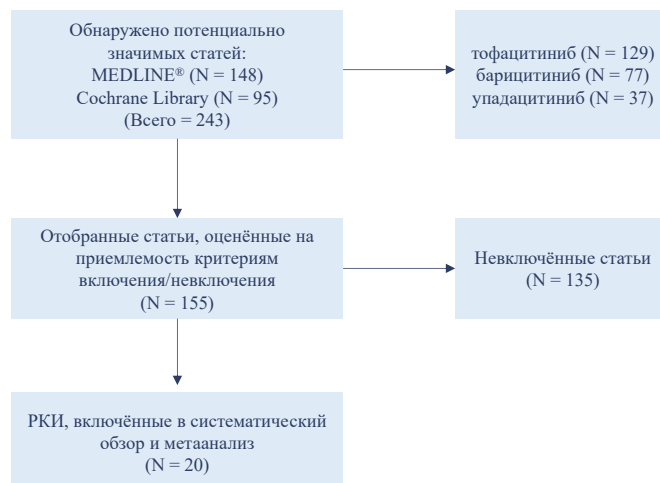


Рис. 1. Поэтапная схема отбора исследований в систематический обзор и сетевой метаанализ по рекомендации PRISMA [11]

Fig. 1. A step-by-step scheme for selecting studies for a systematic review and network meta-analysis on the recommendation of PRISMA [11]

В 20 РКИ приняли участие в общей сложности 8982 пациента. Характеристики включённых исследований обобщены в табл. 1. Диапазон продолжительности лечения в исследованиях, включённых в этот анализ, составлял от 4 до 24 недель. Из 20 исследований 12 были разработаны для исследования тофацитиниба; 5 — барицитиниба; и 3 — упадацитиниба. В трёх из 20-и исследований использовалась монотерапия в группах лечения [14–16], в то время как в остальных случаях использовалась комбинированная терапия обычными синтетическими болезнью модифицирующими противоревматическими препаратами (сБМПРП), такими как метотрексат или биологическими болезнью модифицирующими препаратами (бБМПРП), включая ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и блокаторы интерлейкина-6 (табл. 1).

В шести исследованиях тофацитиниба участвовали пациенты с неадекватным ответом на болезнью модифицирующие противоревматические препараты (БМПРП) [14, 15, 17–20], в 5 с неадекватным ответом на метотрексат [21–25] и в 1 с неадекватным ответом на ингибиторы ФНО-α [29], и ещё одно включало пациентов с неадекватным контролем заболевания на

сБМПРП [30]. В двух исследованиях упацитиниба участвовали пациенты с неадекватным ответом на бБМПРП [31, 32] и в одном с неадекватным ответом на метотрексат [33].

Основные выводы по показателю эффективности ACR20 обобщены в табл. 2, а по индексу инвалидности HAQ-DI в табл. 3.

Таблица 1

Характеристика включённых в анализ клинических исследований

Table 1

Characteristics of the clinical trials included in the analysis

Автор, год [ссылка]	Длительность, недель	Количество пациентов, чел.	Препарат	Доза, мг
Kremer et al, 2009 [17]	6	126	Тофацитиниб	5 мг 2 р/д
Tanaka et al, 2011 [11]	12	81		5–10 мг 2 р/д
van Vollenhoven et al, 2012 [22]	24	513		
Fleischmann et al, 2012 [14]	24	169		
Fleischmann et al, 2012 [15]	12	610		
Kremer et al, 2012 [23]	12	214		
Burmester et al, 2013 [26]	12	399		
Kremer et al, 2013 [18]	24	792		
van der Heijde et al, 2013 [24]	24	797		
Boyle et al, 2015 [25]	4	29		10 мг 2 р/д
Kremer et al, 2015 [20]	6	148		5–10 мг 2 р/д
Tanaka et al, 2015 [19]	12	157		
Keystone et al, 2015 [16]	12	202	Барицитиниб	2–4 мг р/д
Tanaka et al, 2016 [27]	12	97		
Genovese et al, 2016 [29]	24	527		4 мг р/д 2–4 мг р/д
Taylor et al, 2017 [28]	24	975		
Dougados et al, 2017 [30]	24	684		
Burmester et al, 2018 [31]	12	661	Упацитиниб	15–30 мг р/д
Genovese et al, 2018 [32]	12	498		
Fleischmann et al, 2019 [33]	12	1302		15 мг р/д

Таблица 2

Результаты по показателю эффективности ACR20, стратифицированные по ингибиторам Янус-киназ

Table 2

ACR20 efficacy results stratified by Janus kinase inhibitors

Лекарственный препарат	Количество исследований	ОР	95% ДИ	I^2	
Все РКИ	19	2,03	1,87–2,20	54,5% *	высокая
Тофацитиниб 5 мг 2 р/день	10	2,16	1,81–2,58	52,2% *	
Тофацитиниб 10 мг 2 р/день	9	2,48	1,97–3,14	63,2% *	
Барицитиниб 2 мг 1 р/сут.	4	1,73	1,38–2,16	55,4% *	
Барицитиниб 4 мг 1 р/сут.	5	1,85	1,63–2,11	36,3%	средняя
Упацитиниб 15 мг 1 р/сут.	3	1,96	1,68–2,28	2,4%	низкая
Упацитиниб 30 мг 1 р/сут.	2	1,90	1,61–2,23	0%	

Примечания: РКИ — рандомизированные клинические исследования; ОР — относительный риск; I^2 — индекс гетерогенности; * — наличие статистической гетерогенности.

Notes: РКИ — randomized clinical trials; ОР — relative risk; I^2 — heterogeneity index; * — presence of statistical heterogeneity.

Таблица 3

Результаты по критериям качества жизни (оценка HAQ-DI), стратифицированные по ингибиторам Янус-киназ

Table 3

Results on quality of life criteria (HAQ-DI score), stratified by Janus kinase inhibitors

Лекарственный препарат	Количество исследований	ОР	95% ДИ	I ²	
Все РКИ	12	-0,31	— 0,34 — -0,28	0%	отсутствует
Тофацитиниб 5 мг 2 р/день	7	-0,30	— 0,36 — -0,24	0%	
Тофацитиниб 10 мг 2 р/день	6	-0,38	— 0,44 — -0,31	0%	
Барицитиниб 2 мг 1 р/сут.	2	-0,19	— 0,30 — -0,07	8,1%	низкая
Барицитиниб 4 мг 1 р/сут.	2	-0,26	— 0,37 — -0,15	0%	отсутствует
Упадацитиниб 15 мг 1 р/сут.	3	-0,32	— 0,37 — -0,26	0%	
Упадацитиниб 30 мг 1 р/сут.	2	-0,29	— 0,37 — -0,20	0%	

Примечания: РКИ — рандомизированные клинические исследования; ОР — относительный риск; I² — индекс гетерогенности.
Notes: RCT — randomized clinical trials; OR — relative risk; I² — heterogeneity index.

Оценка риска систематических ошибок / The risk of systematic errors

Для оценки методологического качества отобранных исследований мы использовали методику, разработанную ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России в Методических рекомендациях по проведению сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП [34], в которой в качестве обоснования для вынесения оценки используются сведения из вопросников для оценки методологического качества

исследований (выявляется риск возникновения систематической ошибки) в зависимости от их дизайна.

Риск возникновения систематической ошибки был низким для 20 исследований, включённых в метаанализ (табл. 4). Пациенты и медицинский персонал были «ослеплены» во всех клинических исследованиях; в четырёх из 20 исследований не описывался метод сокрытия рандомизационной последовательности [14, 17, 21, 23]; в четырёх из 20 исследований не описывалось «ослепление» лиц, оценивающих эффективность [18, 21, 23, 25].

Таблица 4

Оценка риска систематических ошибок

Table 4

The risk of systematic errors

Автор, год [ссылка]	Метод рандомизации	Сокрытие рандомизационной последовательности	«Ослепление» пациентов и медицинского персонала в процессе лечения	«Ослепление» лиц, оценивающих эффективность	Пропуски в данных об исходах	Представление результатов исследования	Другие источники систематических ошибок
Kremer et al, 2009 [17]	+	-	+	+	+	+	+
Tanaka et al, 2011 [21]	+	-	+	?	+	+	+
van Vollenhoven et al, 2012 [22]	+	+	+	+	+	+	+
Fleischmann et al, 2012 [14]	+	-	+	+	+	+	+
Fleischmann et al, 2012 [15]	+	+	+	+	+	+	+
Kremer et al, 2012 [23]	+	-	+	?	+	+	+
Burmester et al, 2013 [26]	+	+	+	+	+	+	+

Автор, год [ссылка]	Метод рандомизации	Скрытие рандомизационной последовательности	«Ослепление» пациентов и медперсонала в процессе лечения	«Ослепление» лиц, оценивающих эффективность	Пропуски в данных об исходах	Представление результатов исследования	Другие источники систематических ошибок
Kremer et al, 2013 [18]	+	+	+	?	+	+	+
van der Heijde et al, 2013 [24]	+	+	+	+	+	+	+
Boyle et al, 2015 [25]	+	+	+	?	+	+	+
Tanaka et al, 2015 [19]	+	+	+	+	+	+	+
Kremer et al, 2015 [20]	+	+	+	+	+	+	+
Keystone et al, 2015 [16]	+	+	+	+	+	+	+
Tanaka et al, 2016 [27]	+	+	+	+	+	+	+
Genovese et al, 2016 [29]	+	+	+	+	+	+	+
Taylor et al, 2017 [28]	+	+	+	+	+	+	+
Dougados et al, 2017 [30]	+	+	+	+	+	+	+
Burmester et al, 2018 [31]	+	+	+	+	+	+	+
Genovese et al, 2018 [32]	+	+	+	+	+	+	+
Fleischmann et al, 2019 [33]	+	+	+	+	+	+	+
Примечания: + — низкий риск ошибки; — — высокий риск ошибки; ? — неопределённый риск ошибки. Notes: + — low risk of error; — — high risk of error; ? — uncertain risk of error.							

Уровень доказательности данных и методологическое качество / The level of evidence of the data and methodological quality

Далее мы оценили уровень доказательности данных и методологическое качество отобранных РКИ, в зависимости от их дизайна и риска систематических ошибок (СО) [35].

Уровень доказательности IIa (высокое методологическое качество) присваивается при низком риске всех СО или неопределённом риске одной (любой) СО; уровень IIb (удовлетворительное методологическое качество) — при неопределённом риске двух и более СО; уровень IIc (низкое методологическое качество) — при высоком риске одной и более СО. Результаты оценки методологического качества и уровня доказательности отобранных РКИ показаны в табл. 5: исследования *тофацитиниба* имели как высокое, так и низкое методологическое качество; *барицитиниба* и *упадацитиниба* — высокое; по уровню доказательности: *тофацитиниб* — от IIa до IIc, *барицитиниб* и *упадацитиниб* — IIa.

Сравнительная оценка эффективности по показателю эффективности ACR20 / Comparative evaluation of the effectiveness of the ACR20 performance indicator

Для оценки эффективности использовались показатели ответа на основе критериев эффективности по показателю ACR20.

Объединённый анализ показал, что лечение было связано со значительно более высокой частотой ответа по ACR20 (относительный риск (ОР) 2,03; 95% ДИ 1,87–2,20; $p<0,001$) (см. рис. 2).

Среди всех групп лечения частота ответа, определённая по ACR20, была наибольшей при приёме тофацитиниба в дозе 10 мг 2 р/день (ОР 2,48; 95% ДИ 1,97–3,14; $p<0,001$), затем тофацитиниба в дозе 5 мг 2 р/день (ОР 2,16; 95% ДИ 1,81–2,58; $p<0,001$).

Общая эффективность тофацитиниба по оценке ACR20 была выше, чем у барицитиниба и упадацитиниба:

- ОР 2,16 и 2,48 для тофацитиниба в дозе 5 мг и 10 мг по сравнению с ОР 1,73 и 1,85 для барицитиниба в дозе 2 мг и 4 мг;

Таблица 5

Методологическое качество и уровень доказательности включённых в систематический обзор исследований

Table 5

Methodological quality and level of evidence of the studies included in the systematic review

Автор, год [ссылка]	Методологическое качество	Уровень доказательности
Тофацитиниб		
Kremer et al, 2009 [17]	Низкое	IIc
Tanaka et al, 2011 [21]		
van Vollenhoven et al, 2012 [22]	Высокое	IIa
Fleischmann et al, 2012 [14]	Низкое	IIc
Fleischmann et al, 2012 [15]	Высокое	IIa
Kremer et al, 2012 [23]	Низкое	IIc
Burmester et al, 2013 [26]	Высокое	IIa
Kremer et al, 2013 [18]		
van der Heijde et al, 2013 [24]		
Boyle et al, 2015 [25]		
Tanaka et al, 2015 [19]		
Kremer et al, 2015 [20]		
Барицитиниб		
Keystone et al, 2015 [16]	Высокое	IIa
Tanaka et al, 2016 [27]		
Genovese et al, 2016 [29]		
Taylor et al, 2017 [28]		
Dougados et al, 2017 [30]		
Упадацитиниб		
Burmester et al, 2018 [31]	Высокое	IIa
Genovese et al, 2018 [32]		
Fleischmann et al, 2019 [33]		

- ОР 1,96 и 1,90 для упадацитиниба в дозе 15 мг и 30 мг, соответственно.

В целом, все ингибиторы Янус-киназ продемонстрировали эффективность в снижении активности заболевания.

Сравнительная оценка показателей качества жизни по индексу инвалидности HAQ-DI / Comparative assessment of quality of life indicators according to the HAQ-DI disability index

Что касается показателя HAQ-DI, общий объединённый анализ показал, что во всех группах лечения наблюдалось значительное снижение индекса HAQ-DI по сравнению с плацебо (средняя разница –0,31;

95% ДИ –0,34 — –0,28; $p < 0,001$) — гетерогенность отсутствует ($I^2 = 0\%$; $p = 0,633$) (см. рис. 3).

Тофацитиниб в дозе 10 мг 2 р/день был связан с наиболее статистически значимым улучшением индекса HAQ-DI по сравнению с плацебо (средняя разница –0,38; 95% ДИ –0,44 — –0,31; $p < 0,001$), за которым следовал упадацитиниб в дозе 15 мг в день (средняя разница –0,32; 95% ДИ –0,37 — –0,26; $p < 0,001$) — гетерогенность отсутствует ($I^2 = 0\%$; $p = 0,50$). Барицитиниб в дозе 4 мг в день влиял на индекс HAQ-DI больше, чем в дозе 2 мг в день (средняя разница –0,26 против –0,19); при приёме упадацитиниба в дозе 30 мг в день против 15 мг (средняя разница –0,29 против –0,32) эффект от дозы не был очевиден.

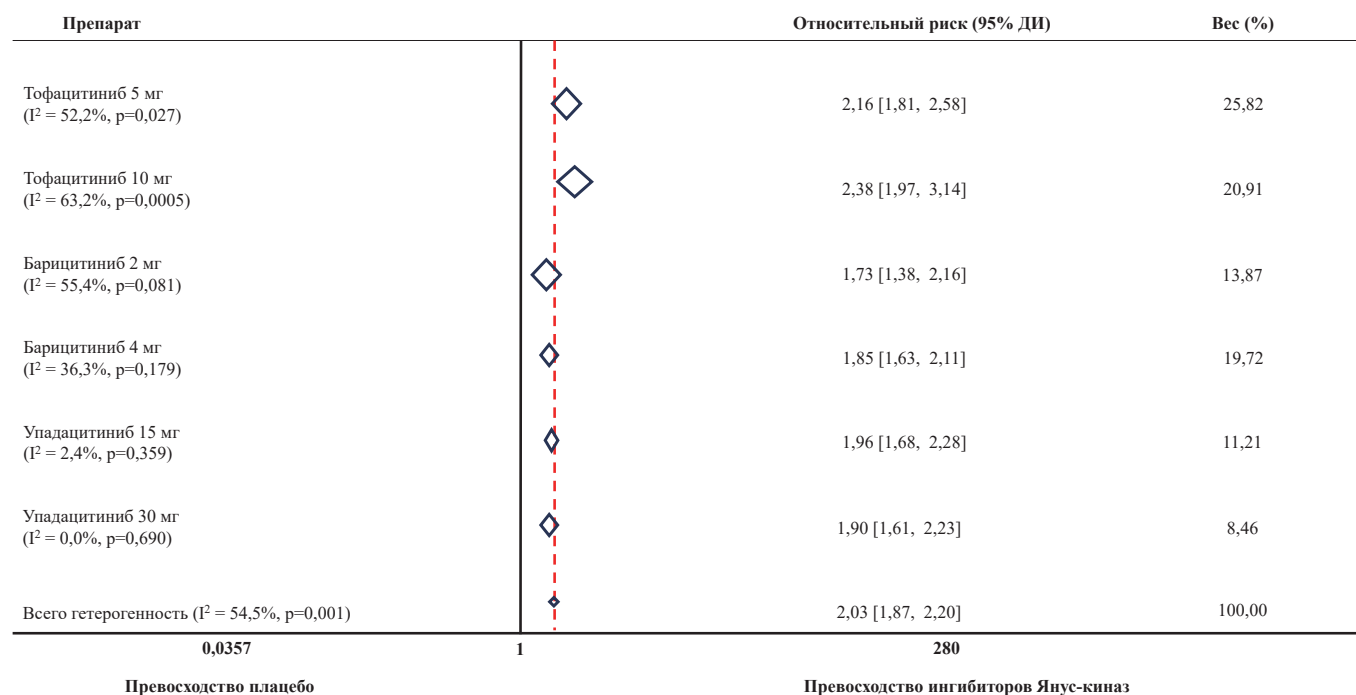


Рис. 2. Форест-диаграмма результатов данных объединённой выборки, полученных в рандомизированных клинических исследованиях тофацитиниба, барицитиниба и упадацитиниба по сравнению с плацебо по показателю ACR20 в модели со случайным эффектом

Fig. 2. Forest diagram of the results of the combined sample data obtained in randomized clinical trials of tofacitinib, baricitinib and upadacitinib compared with placebo in terms of ACR20 in a random effect model

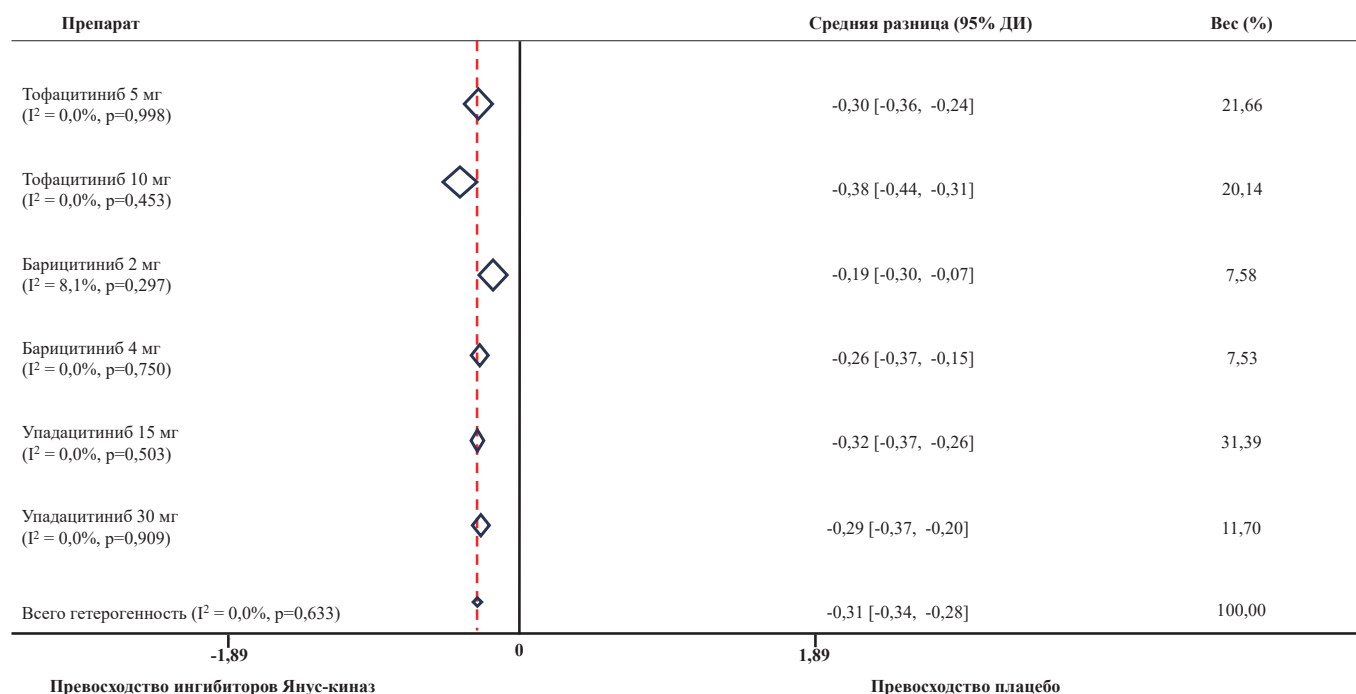


Рис. 3. Форест-диаграмма результатов данных объединённой выборки, полученных в рандомизированных клинических исследованиях тофацитиниба, барицитиниба и упадацитиниба по сравнению с плацебо по индексу HAQ-DI в модели со случайным эффектом

Fig. 3. Forest diagram of the results of the combined sample data obtained in randomized clinical trials of tofacitinib, baricitinib and upadacitinib compared with placebo according to the HAQ-DI index in a random effect model

Обсуждение / Discussion

В этом систематическом обзоре и метаанализе сравнивались безопасность тофацитиниба, барицитиниба и упадацитиниба у пациентов с РА. Тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб в настоящее время одобрены в РФ для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжёлым активным РА с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (метотрексат).

Во всех группах лечения был достигнут больший контроль заболевания по сравнению с плацебо, а также достигнута минимальная клинически значимая разница по шкале HAQ-DI.

У нашего исследования есть несколько ограничений. Было проведено меньше исследований с применением барицитиниба и упадацитиниба по сравнению с тофацитинибом, что может вызвать некоторый уровень неопределённости в оценках истинных эффектов, особенно для упадацитиниба. Хотя в нескольких исследованиях многие аспекты общего дизайна совпадали, также наблюдалась существенная неоднородность, особенно в плане исследования, продолжительности наблюдения и лечения. Ещё одно ограничение связано со значительной неоднородностью, отмеченной в исследованиях по оценке ACR20. Для учёта этого использовалась модель случайных эффектов, но коррекция носит лишь частичный характер, и возможные источники гетерогенности могут включать различные критерии включения участников и определяемые различия в исследуемых группах населения. Наконец, хотя назначение плацебо в большинстве исследований осуществлялось на время исследования, в некоторых исследованиях подгруппа или все пациенты, получавшие плацебо, переключались на группы лечения, чтобы решить этические проблемы, связанные с продолжением лечения плацебо у пациентов с активным заболеванием. Следовательно, мы могли включить только краткосрочные данные для сравнения лечения с плацебо.

Заключение / Conclusion

Тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб улучшают контроль заболевания РА, а также качество жизни больных.

Наиболее эффективные препараты по критерию ACR20 (проранжированные по убыванию эффективности):

1. тофацитиниб 10 мг 2 раза в день (OR = 2,48);

2. упадацитиниб 15 мг 1 раз в день (OR = 1,96);
3. барицитиниб 4 мг 1 раз в день (OR = 1,85).

Наиболее эффективные препараты по показателю HAQ-DI (проранжированные по убыванию полезности):

1. тофацитиниб 10 мг 2 раза в день (средняя разница –0,38);
2. упадацитиниб 15 мг 1 раз в день (средняя разница –0,32);
3. барицитиниб 4 мг 1 раз в день (средняя разница –0,26).

Эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку нет опубликованных исследований, изучающих относительную эффективность различных ингибиторов Янус-киназ в прямых сравнительных исследованиях.

Для принятия дальнейших решений необходимы сравнительные клинические исследования тофацитиниба, барицитиниба и упадацитиниба в условиях реальной клинической практики, которые будут важны для последующего определения сравнительной эффективности этих препаратов при лечении РА, а также для определения их сравнительной клинико-экономической эффективности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Чеберда А. Е., Белоусов Д. Ю. — разработка Плана проведения систематического обзора, методологии метаанализа, поиск публикаций и систематический обзор, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Authors' participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read, and approved the final version of the article before publication. Cheberda AE, Belousov DYU — development of the Systematic Review Plan, meta-analysis methodology, search for publications and systematic review, analysis and interpretation of the results, writing the text, editing, and final approval of the manuscript.

Финансирование. Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Financing. The work was carried out without sponsorship.

Список литературы / References

- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In the book: Rheumatology. National leadership. Ed. by EL Nasonov, VA Nasonova. Moscow: GEOTAR-Media; 2008.
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 22;388(10055):2023–2038. doi:10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
- Cutolo M, Kitis GD, van Riel PLCM. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joint. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 43:479–488.
- Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдеc Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(4):4–13. doi: 10.14412/1995-4484-2008-529. Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes SF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(4):4–13. (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2008-529.
- Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 г. Статистические материалы, часть IV, Москва. 2018. The general morbidity of the adult population of Russia in 2017 Statistical materials, part IV, Moscow. 2018
- Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 01.10.2023). The State Register of Medicines. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru> (date of application: 01.10.2023).
- Новиков П.И., Шевцова Т.П., Шеголева Е.М., Моисеев С.В. Ингибиторы янус-киназ: фармакологические свойства и сравнительные клинические эффективность и безопасность. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(1):51–60. doi: 10.32756/0869-5490-2021-1-51-60. Novikov P, Shevtsova T, Shchegoleva E, Moiseev S. JAK-inhibitors: pharmacological properties and comparative clinical efficacy and safety. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther*. 2021;30(1):51–60. (In Russ.). doi: 10.32756/0869-5490-2021-1-51-60.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):315–24. doi: 10.1002/art.1780310302. Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, et al. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000 Jul;43(7):1478–87. doi: 10.1002/1529-0131(200007)43:7.
- Wells GA, Tugwell P, Kraag GR, et al. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. *J Rheumatol*. 1993 Mar;20(3):557–60.
- Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Режим доступа: <http://prisma-statement.org/>.
- Библиографическая база MEDLINE®. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. MEDLINE® bibliographic database. Access mode: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- Кокрейновский регистр контролируемых исследований (Cochrane Control Trials Registry, CENTRAL). Режим доступа: <https://www.cochranelibrary.com/central/about-central>. Cochrane Register of Controlled Trials (Cochrane Control Trials Registry, CENTRAL). Access mode: <https://www.cochranelibrary.com/central/about-central>.
- Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum*. 2012 Mar;64(3):617–29. doi: 10.1002/art.33383.
- Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Aug 9;367(6):495–507. doi: 10.1056/NEJMoa1109071.
- Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, et al. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):333–40. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206478.
- Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul;60(7):1895–905. doi: 10.1002/art.24567. Erratum in: *Arthritis Rheum*. 2012 May;64(5):1487.
- Kremer J, Li ZG, Hall S, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013 Aug 20;159(4):253–61. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00006.
- Tanaka Y, Takeuchi T, Yamanaka H, et al. Efficacy and safety of tofacitinib as monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, randomized, phase 2 study. *Mod Rheumatol*. 2015 Jul;25(4):514–21. doi: 10.3109/14397595.2014.995875.
- Kremer JM, Kivitz AJ, Simon-Campos JA, et al. Evaluation of the effect of tofacitinib on measured glomerular filtration rate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2015 Apr 6;17(1):95. doi: 10.1186/s13075-015-0612-7.
- Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, et al. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Aug;63(8):1150–8. doi: 10.1002/acr.20494.
- van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Aug 9;367(6):508–19. doi: 10.1056/NEJMoa1112072. Erratum in: *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369(3):293.
- Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):970–81. doi: 10.1002/art.33419.
- van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*. 2013 Mar;65(3):559–70. doi: 10.1002/art.37816.
- Boyle DL, Soma K, Hodge J, et al. The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1-STAT signalling in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1311–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206028.
- Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Feb 9;381(9865):451–60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61424-X.
- Tanaka Y, Emoto K, Cai Z, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib in Japanese Patients with Active Rheumatoid Arthritis Receiving Background Methotrexate Therapy: A 12-week, Double-blind, Randomized Placebo-controlled Study. *J Rheumatol*. 2016 Mar;43(3):504–11. doi: 10.3899/jrheum.150613. Epub 2016 Feb 1. Erratum in: *J Rheumatol*. 2016 May;43(5):998.
- Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):652–662. doi: 10.1056/NEJMoa1608345.
- Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2016 Mar 31;374(13):1243–52. doi: 10.1056/NEJMoa1507247.
- Dougados M, van der Heijde D, Chen YC, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):88–95. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210094. Epub 2016 Sep 29. Erratum in: *Ann Rheum Dis*. 2017 Sep;76(9):1634.
- Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):2503–2512. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31115-2.
- Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):2513–2524. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31116-4.

32. Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Nov;71(11):1788-1800. doi: 10.1002/art.41032.
33. Методические рекомендации по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 23.12.2016 № 145-од. Metodicheskie rekomendacii po ocenke sravnitel'noj klinicheskoy effektivnosti i bezopasnosti lekarstvennogo preparata. Utverzhdeny prikazom FGBU «CEKKMP» Minzdrava Rossii ot 23.12.2016 № 145-od. (In Russ.).
34. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 23.12.2016 № 145-од. Metodicheskie rekomendacii po provedeniyu sravnitel'noj kliniko-ekonomicheskoy ocenki lekarstvennogo preparata. Utverzhdeny prikazom FGBU «CEKKMP» Minzdrava Rossii ot 23.12.2016 № 145-od. (In Russ.).