

G. FILIPPINI, C. DEL GIOVANE, L. VACCHI,  
R. D'AMICO, C. DI PIETRANTONJ, D. BEECHER, G. SALANTI

## Иммунomodуляторы и иммуносупрессанты при рассеянном склерозе: метаанализ группы экспертов\*

**В** настоящее время доступны различные терапевтические стратегии для лечения рассеянного склероза (РС), включая иммуносупрессанты, иммуномодуляторы и моноклональные антитела. Относительная эффективность указанных стратегий для предупреждения рецидива заболевания или прогрессирования инвалидизации четко не определена, поскольку проведено небольшое число непосредственных сравнительных исследований. Эту неопределенность может устранить анализ результатов, включая как непосредственное, так и непрямоe сравнение эффектов лечения.

### Цели

Оценить относительную эффективность и переносимость интерферона  $\beta$ -1b (ИФН- $\beta$ -1b, Бетасерон), ИФН- $\beta$ -1a (Ребиф и Авонекс), глатирамера ацетата, натализумаба, митоксантрона, метотрексата, циклофосаида, азатиоприна, иммуноглобулинов для внутривенного введения и долгосрочного применения кортикостероидов по сравнению с плацебо либо другим активным препаратом у участников исследований с РС, а также представить градацию методов лечения в соответствии с их эффективностью и соотношением риск — польза.

### Методы поиска

Проведен поиск в коокрановской базе данных систематических обзоров, в коокрановском регистре исследований РС, а также в сообщениях FDA (Food and Drug Administration). Последний поиск был выполнен в феврале 2012 г.

### Критерии отбора исследований

Для этого метаанализа отбирали рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых изучали один из 11 методов лечения, ис-

пользуемых у взрослых пациентов с РС, и в которых содержалась информация об определенных нами заранее показателях эффективности лечения.

### Сбор данных и их анализ

Идентифицирование результатов поиска и экстракцию данных выполняли независимо два автора. Синтез данных проводили с помощью попарного и группового метаанализа в рамках структуры Bayesian. Полученные при попарном метаанализе доказательства относительно клинических исходов оценивали в соответствии со шкалой GRADE как очень низкого, низкого, умеренного и высокого качества.

### Основные результаты

В этот обзор включены 44 исследования (17401 участник). В 23 исследованиях приняли участие пациенты с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (PPPC) ( $n = 9096$ ; 52%), в 18 — больные с прогрессирующим РС ( $n = 7726$ ; 44%), в 3 — пациенты как с PPPC, так и с прогрессирующим РС ( $n = 579$ ; 3%). Большинство из отобранных для метаанализа исследований были краткосрочными: медиана их продолжительности составляла 24 мес. Данные о клинических исходах получены преимущественно из 33 исследований ИФН- $\beta$ , глатирамера ацетата и натализумаба ( $n = 9881$ ; 66%).

При попарном метаанализе получены доказательства высокого уровня относительно того, что натализумаб и ИФН- $\beta$ -1a (Ребиф) являются эффективными препаратами для предупреждения возникновения рецидива PPPC на протяжении первых 24 мес лечения по сравнению с плацебо (отношение шансов (ОШ) 0,32; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,24—0,43; ОШ 0,45; 95% ДИ 0,28—0,71 соответственно); эти препараты были более эффективны, чем ИФН- $\beta$ -1a Авонекс (ОШ 0,28; 95% ДИ 0,22—0,36 и ОШ 0,19; 95% ДИ 0,06—0,60). ИФН- $\beta$ -1b (Бетасерон) и митоксант-

\* Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis (Review) // The Cochrane Library.— 2013.— Issue 6.

рон, вероятно, снижали у участников с РРРС риск клинических рецидивов по сравнению с плацебо (соответственно ОШ 0,55; 95 % ДИ 0,31—0,99 и ОШ 0,15; 95 % ДИ 0,04—0,54), однако уровень доказательств для этих видов лечения было оценен как умеренный.

При групповом метаанализе получены данные о том, что наиболее эффективным препаратом является натализумаб (медиана ОШ по сравнению с плацебо — 0,29; 95 % ДИ 0,17—0,51), менее эффективны ИФН-β-1а (Ребиф) (медиана ОШ по сравнению с плацебо — 0,44; 95 % ДИ 0,24—0,70), митоксантрон (0,43; 95 % ДИ 0,20—0,87), глатирамера ацетат (0,48; 95 % ДИ 0,38—0,75) и ИФН-β-1b (Бетасерон) (0,48; 95 % ДИ 0,29—0,78). Однако уровень достоверности полученных результатов был умеренным для непосредственного сравнения митоксантрона и ИФН-β-1b с плацебо и очень низким — для непосредственного сравнения глатирамера с плацебо. Данных о рецидиве РРРС при наблюдении в динамике на протяжении 3 лет не обнаружено ни в одном из включенных в этот метаанализ исследований.

Оценка прогрессирования инвалидизации базировалась на суррогатных маркерах в большинстве из включенных в метаанализ исследований. Соответствующие данные для периода наблюдения при РРРС более 2—3 лет отсутствовали. На основании результатов попарного метаанализа можно предположить (уровень доказательств — умеренный), что натализумаб и ИФН-β-1а (Ребиф) снижали у участников с РРРС риск прогрессирования инвалидизации через 2 года наблюдений, при этом абсолютное снижение соответственно составило 14 и 10 % по сравнению с плацебо. Натализумаб и ИФН-β-1b (Бетасерон) были более эффективными (соответственно ОШ 0,62; 95 % ДИ 0,49—0,78 и ОШ 0,35; 95 % ДИ 0,17—0,70), чем ИФНβ-1а (Авонекс) относительно снижения числа участников с РРРС, у которых через 2 года наблюдений отмечено прогрессирование заболевания (уровень доказательств — умеренный). Согласно данным группового метаанализа, митоксантрон является наиболее эффективным препаратом относительно снижения у участников с РРРС риска прогрессирования заболевания через 2 года наблюдений, однако уровень доказательств был очень низким по сравнению с результатами, полученными при непосредственном сравнении митоксантрона с плацебо. При обоих метаанализах (попарном и групповом) выявили, что ни один из препаратов, включенных в этот обзор, не был эффективным для предупреждения прогрессирования инвалидизации у пациентов с прогрессирующим РС на протяжении 2—3 лет наблюдения в динамике.

### Выводы авторов

Обзор представляет собой определенное руководство для клиницистов и пациентов. На основа-

нии доказательств высокого качества можно сделать вывод, что натализумаб и ИФН-β-1а (Ребиф) имеют преимущества перед другими видами лечения в предупреждении клинических рецидивов при РРРС в краткосрочной перспективе (24 мес) по сравнению с плацебо. Доказательства умеренного качества свидетельствуют в пользу защитного эффекта натализумаба и ИФН-β-1а (Ребиф) от прогрессирования инвалидизации при РРРС в краткосрочной перспективе по сравнению с плацебо. Эти виды лечения ассоциируются с долгосрочными серьезными побочными эффектами и соотношение польза—риск для них может быть неблагоприятным. ИФН-β-1b (Бетасерон) и митоксантрон, вероятно, снижали у участников с РРРС риск рецидивов заболевания по сравнению с плацебо (умеренное качество доказательств). Соотношение польза—риск для азатиоприна четко не определено, однако этот препарат может быть эффективным для снижения у участников с РРРС риска рецидивов заболевания или прогрессирования инвалидизации на протяжении 24—36 мес по сравнению с плацебо. Отсутствуют убедительные доказательства эффективности ИФН-β-1а (Авонекс), иммуноглобулинов для внутривенного введения, циклофосфида и долгосрочного применения стероидов, назначение которых ассоциируется с неблагоприятным соотношением польза—риск при РРРС.

Ни один из включенных в этот метаанализ методов лечения не является эффективным для снижения прогрессирования инвалидизации у пациентов с прогрессирующим РС.

Клинические эффекты всех анализируемых видов лечения в сроки более 2 лет не определены, что релевантно для заболевания, продолжительность которого в среднем составляет 30—40 лет. В будущем для исследователей приоритетным направлением должно стать непосредственное сравнение натализумаба и ИФН-β-1а (Ребиф), а также азатиоприна и ИФН-β-1а (Ребиф), при этом наблюдение должно быть длительным.

### Итоги

*Сравнительная эффективность и соотношение риск — польза для препаратов модуляторов и супрессантов иммунной системы у пациентов с рассеянным склерозом*

Для лечения пациентов с РС используют несколько иммунотерапевтических подходов, но их относительная эффективность четко не определена из-за ограниченного числа непосредственных сравнительных исследований. Авторы обзора попытались оценить эффективность лечения методами иммунотерапии, которые обычно применяют у пациентов с РС, и степень побочных эффектов. В клинических исследованиях РС изучали 11 препаратов, а именно ИФН-β-1b (Бетасерон), ИФН-β-1а

(Ребиф и Авонекс), глатирамера ацетат, натализумаб, митоксантрон, метотрексат, циклофосфамид, азатиоприн, иммуноглобулины, и долгосрочное применение кортикостероидов.

В этот обзор были включены 44 исследования, проведенные до 2010 г. (17 401 взрослый пациент с РППС и прогрессирующими типами РС). Медиана продолжительности лечения — 24 мес.

Согласно результатам:

- имеются доказательства высокого качества относительно того, что и натализумаб, и ИФН-β-1а (Ребиф) могут снижать частоту рецидивов и прогрессирование инвалидизации по сравнению с плацебо; эти препараты более эффективны, чем ИФН-β-1а (Авонекс), у пациентов с РППС. Натализумаб может индуцировать прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, особенно, если продолжительность лечения этим препаратом составляет более 2 лет;

- ИФН-β-1b (Бетасерон), глатирамера ацетат и митоксантрон могут предупреждать возникновение рецидива и прогрессирование инвалидизации у пациентов с РППС. Эти виды лечения ассоциируются с побочными эффектами, возникающими при долгосрочном лечении и при средней продолжительности лечения. Соотношение риск—польза для этих препаратов может быть неблагоприятным;

- ИФН-β-1а (Авонекс), иммуноглобулины для внутривенного введения, циклофосфамид и продолжительное применение кортикостероидов имеют неблагоприятное соотношение риск—польза у пациентов с РППС;

- нет достаточно доказательств благоприятного соотношения риск—польза высокого качества при использовании в лечении азатиоприна;

- восемь препаратов (ИФН-β-1b (Бетасерон), ИФН-β-1а (Ребиф и Авонекс), глатирамера ацетат, митоксантрон, метотрексат, циклофосфамид, иммуноглобулины для внутривенного введения) и долгосрочное применение кортикостероидов были изучены также у пациентов с прогрессирующим РС. Лишь небольшое число исследований содержали доказательства высокого уровня. Ни для одного препарата не было показано, что он является эффективным для предупреждения прогрессирования инвалидизации у пациентов с прогрессирующим РС.

Эффективность и соотношение риск—польза для анализируемых препаратов в сроки более 2 лет не определены. Поскольку РС является хроническим заболеванием, необходимо провести исследования долгосрочной эффективности и безопасности иммунотерапевтических видов лечения при РС. □