

М.М. Костик

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Применение блокаторов фактора некроза опухоли α в терапии ревматоидного артрита. Комментарии к результатам метаанализа рандомизированных испытаний N. Graudal и соавт.: окончательные выводы или почва для размышлений?

Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-98, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 13.12.2015 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

Метаанализ — это понятие научной методологии, означающее объединение результатов нескольких исследований методами статистики для проверки одной или нескольких взаимосвязанных научных гипотез [1]. Считается, что метаанализ обладает рядом преимуществ перед другими методами получения информации, такими как литературный обзор и отдельные рандомизированные исследования, в частности:

- позволяет обобщать результаты нескольких исследований;
- контролирует неоднородность результатов исследований;
- может помочь объяснить разнообразие между данными;
- увеличивает статистическую мощность;
- необходим в условиях избытка информации — большого числа статей с результатами оригинальных исследований, публикуемых ежегодно;
- результат метаанализа в меньшей степени зависит от отдельных находок, чем результаты индивидуальных исследований;
- может помочь обнаружить систематические ошибки [2].

Однако, как и любой метод исследования, метаанализ не лишен недостатков, в частности:

- 1) в нем должен рассматриваться ясный клинический вопрос («да» или «нет»), соответственно, в анализ включают только те исследования, которые отвечают на поставленный вопрос;
- 2) необходим исчерпывающий источник информации (в библиографических базах содержатся не все источники, часть исследований остается неопубликованной), таким образом, нужны не статьи, а базы данных самих исследований;
- 3) в метаанализ включаются преимущественно рандомизированные контролируемые испытания;
- 4) существует необходимость тщательного отбора статей;
- 5) не должно происходить повторения результатов;
- 6) метаанализ не позволяет работать с подгруппами пациентов, таким образом, сравниваются не конкретные препараты, а скорее классы и способы терапии, т.е. не происходит учета влияния доз и режима дозирования;
- 7) на качество метаанализа влияет неоднородность выборок [3].

Mikhail M. Kostik

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

Administration of TNF- α Inhibitors for Rheumatoid Arthritis Therapy. Comments to the Results of a Meta-Analysis of Randomized Trials by N. Graudal et al.: Final or Thought Provoking Conclusions?

Исследование N. Graudal и соавт. «Combination Therapy With and Without Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Randomized Trials», опубликованное в *Arthritis Care & Research* в ноябре 2015 г., указывает на отсутствие разницы между комбинированной небиологической терапией и применением блокаторов фактора некроза опухоли (TNF) α в комбинации с метотрексатом, несмотря на огромную разницу в стоимости этих видов терапии. За конечные точки приняты степень прогрессирования заболевания по данным рентгенологического исследования и ответ по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР). Показано, что различия в степени рентгенологического прогрессирования в течение 2-го года терапии, а также по окончании 2 лет лечения отсутствуют. Получены различия в степени рентгенологического прогрессирования у пациентов, ответивших на терапию согласно критериям эффективности АКР₅₀ и АКР₇₀ к 6-му мес лечения (лучшие результаты у тех, кто получал ингибиторы TNF α). Однако не обнаружено разницы, если пациенты перед началом комбинированной терапии небиологическими болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами (БМПП) лечились глюкокортикостероидами, а также отсутствовали различия к 24-му мес между исследуемыми группами вне зависимости от лечения кортикостероидами. Ввиду высокой стоимости терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) авторы рекомендуют начинать лечение пациентов с ревматоидным артритом после применения комбинированной терапии небиологическими БМПП.

Результаты данного метаанализа, по сути, пытаются вновь перевернуть «терапевтическую пирамиду» и видоизменить показания к применению ГИБП. Практикующим ревматологам хорошо известны результаты рандомизированных контролируемых исследований, в которых доказана эффективность ГИБП в случаях неэффективности/непереносимости стандартной терапии БМПП [4–6], в связи с чем результаты данного метаанализа вызывают некоторое удивление. Также в соответствии с рекомендациями EULAR (2013) по лечению ревматоидного артрита терапия ГИБП может применяться уже через 6 мес при неэффективности или непереносимости метотрексата или других небиологических БМПП при наличии неблагоприятных факторов риска [7]. Практически во всех рандомизированных контролируемых исследованиях эффективности и безопасности ГИБП в лечении ювенильного идиопатического артрита комбинированная терапия является критерием исключения из соображений безопасности [8, 9], и потому имеется не так много данных, позволяющих проводить сопоставительный анализ. Тем не менее, в реальной клинической практике, особенно в «добилогическую эру», детские ревматологи часто прибегали к комбинированной терапии, и первые пациенты, получавшие ГИБП, были именно дети, которые лечились небиологическими БМПП [10]. Сказать, что эта терапия так же эффективна, как лечение ГИБП, исходя из личного опыта [11, 12], не представляется возможным.

Я попытался понять, действительно ли результаты данного метаанализа можно рассматривать как «истину в последней инстанции».

В связи с имеющимися недостатками самой методологии следует обратить внимание читателей на следующие факты.

- 1) Пациенты, включенные в метаанализ, были весьма гетерогенны: так, 5 исследований включали пациентов с ранним ревматоидным артритом, а другие 3 — пациентов с длительностью ревматоидного артрита не менее 5 лет. В 3 исследованиях пациенты не имели предшествующего опыта лечения небиологическими БМПП, тогда как 5 других исследований включали пациентов, ранее получавших небиологические БМПП. Доля РФ-позитивных пациентов в разных исследованиях различалась от 50 до 90%, при этом известно, что РФ-позитивность является значимым фактором, ассоциированным с рентгенологической прогрессией. Также у пациентов, лечившихся глюкокортикостероидами, имелся большой разброс в дозировках и длительности терапии. В подгруппах указан разный коэффициент гетерогенности.
- 2) По результатам анализа каждого из 8 исследований, включенных в метаанализ, не могу согласиться, что все они имели одинаковую цель. Так, например, в исследовании Y.P. Goekoop-Ruiterman и соавт. [13] основной целью была оценка радиографической прогрессии, тогда как в исследованиях L.W. Moreland и соавт. [14] и S.C. Vae и соавт. [15] — оценка динамики клинических индикаторов активности болезни.
- 3) Пациенты получали разные ГИБП: инфликсимаб, при применении которого важно решить вопрос доз и длительности терапии, и этанерцепт, доза и режим введения которого неизменны. Не учитывались дозы небиологических БМПП [16, 17].
- 4) Проводился анализ в подгруппах, что не приветствуется в метаанализах.

Интересно, что при анализе каждого из исследований по отдельности выяснилось, что не все они были двухгодичными, не во всех оценивалась степень рентгенологической прогрессии, во всех исследованиях была показана эффективность ГИБП по сравнению с небиологическими БМПП, за исключением исследований, выполненных Y.P. Goekoop-Ruiterman и соавт. [18], J.R. O'Dell и соавт. [19] и J.L. Nam и соавт. [20], в которых не продемонстрировано этих преимуществ. Вероятнее всего, именно эти 3 исследования и повлияли на результаты всего метаанализа, при том что, повторюсь, только 4 исследования велись в течение двух лет, тогда как остальные были короче (16–78 нед).

Складывается ощущение, что результаты данного метаанализа напоминают «среднюю температуру по больнице» у больных с разными заболеваниями.

Попытка экономии средств в системе здравоохранения не нова [21]. В обсуждаемой статье стоимость терапии является, по сути дела, побуждающим мотивом к проведению исследования, но при этом не был произведен фармакоэкономический анализ, тогда как статей, указывающих на экономическую целесообразность терапии ГИБП, в мировой литературе имеется немало [22–24].

Несмотря на всю очевидную пользу метаанализов, считаю, что отношение к ним должно быть критическим,

необходимо уметь правильно интерпретировать результаты и не пренебрегать исходными данными для формирования собственного мнения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dickersin K, Berlin JA. Meta-analysis: State-of-the-science. *Epidemiol Rev.* 1992;14(1):154–176.
2. Glass GV. Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educ Res.* 1976;5(10):3–8. doi: 10.3102/0013189x005010003.
3. Egger M, Smith GD. Meta-Analysis: Potentials and promise. *BMJ.* 1997;315(7119):1371–1374. doi: 10.1136/bmj.315.7119.1371.
4. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet.* 2009;374(9688):459–466. doi: 10.1016/s0140-6736(09)60944-2.
5. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):64–71. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201247.
6. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363(9410):675–681. doi: 10.1016/s0140-6736(04)15640-7.
7. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):492–509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
8. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1110–1117. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205351.
9. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2008;359(8):810–820. doi: 10.1056/nejmoa0706290.
10. Ravelli A, Moretti C, Temporini F, et al. Combination therapy with methotrexate and cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20(4):569–572.
11. Костик М.М., Чикова И.А., Исупова Е.А., и др. Применение тоцилизумаба у детей с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита, резистентного к терапии метотрексатом // *Фарматека.* — 2015. — №1(294) — С. 66–75. [Kostik MM, Chikova IA, Isupova EA, et al. Primenenie tosilizumaba u detei s poliartikulyarnym variantom yuvenil'nogo idiopatcheskogo artrita, rezistentnykh k terapii metotreksatom. *Farmateka.* 2015;(1(294)):66–75. (In Russ).]
12. Kostik MM, Dubko M, Isupova E, et al. Achievement remission in different juvenile idiopathic arthritis categories during adalimumab therapy: data of retrospective analysis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2016 [cited 2016 Mar 17];75(Suppl 2):1201. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.5654. Available from: http://www.abstracts2view.com/eular/view.php?nu=EULAR16L_AB0876&terms=.
13. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

М.М. Костик <http://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

14. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of early aggressive rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheumatol.* 2012;64(9):2824–2835. doi: 10.1002/art.34498.
15. Bae SC, Gun SC, Mok CC, et al. Improved health outcomes with etanercept versus usual DMARD therapy in an Asian population with established rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14(1):13. doi: 10.1186/1471-2474-14-13.
16. Van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet.* 2012;379(9827):1712–1720. doi: 10.1016/s0140-6736(12)60027-0.
17. Kim HY, Hsu PN, Barba M, et al. Randomized comparison of etanercept with usual therapy in an Asian population with active rheumatoid arthritis: the APPEAL trial. *Int J Rheum Dis.* 2012; 15(2):188–196. doi: 10.1111/j.1756-185x.2011.01680.x.
18. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(6):406–415. doi: 10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00005.
19. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med.* 2013;369(4):307–318. doi: 10.1056/nejmoa1303006.
20. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):75–85. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203440.
21. Стародубов В.И., Улумбекова Г.Э. Здравоохранение России: сценарии развития // *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение.* — 2015. — №2(2) — С. 34–47. [Starodubov VI, Ulumbekova GE. Healthcare in Russia: development scenarios. *ORGZDRAV: novosti, mneniya, obuchenie.* 2015;(2(2)):34–47. (In Russ).]
22. Hopkins AM, Proudman SM, Vitry AI, et al. Ten years of publicly funded biological disease-modifying antirheumatic drugs in Australia. *Med J Aust.* 2016;204(2):64–68. doi: 10.5694/mja15.00716.
23. Barnabe C, Thanh NX, Ohinmaa A, et al. Effect of remission definition on healthcare cost savings estimates for patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapies. *J Rheumatol.* 2014;41(8):1600–1606. doi: 10.3899/jrheum.131449.
24. Doan QV, Chiou CF, Dubois RW. Review of eight pharmacoeconomic studies of the value of biologic DMARDs (adalimumab, etanercept, and infliximab) in the management of rheumatoid arthritis. *J Manag Care Pharm.* 2006;12(7):555–569. doi: 10.18553/jmcp.2006.12.7.555.