Григорий АРУТЮНОВ, **Александр РОЗАНОВ**, Российский государственный медицинский университет, Московский факультет, кафедра терапии

Клинические исследования 2002 года – ОТКРЫТИЯ И РАЗОЧАРОВАНИЯ

Завершился 2002 год. Прошли ежегодные конгрессы Американской ассоциации сердца, Американской коллегии кардиологов, Европейской ассоциации сердца, на которых были доложены результаты исследований, завершившихся в этом году.

И действительно, прошедший год был богат на события, сенсации и разочарования: были доложены результаты исследования LIFE, продемонстрировавшего преимущества терапии антагонистом ангиотензина II в сравнении с другим активным препаратом, не оправдались надежды на большую эффективность АТ-блокады в исследованиях OPTIMAL и OVERTURE — антагонисты ангиотензина II вновь оказались не лучше иАПФ в профилактике сердечной недостаточности, а омапатрилат не превзошел эналаприл в лечении пациентов с ХСН. В исследовании ALLHAT лизиноприл оказался менее эффективен в лечении пациентов в сравнении с мочегонным препаратом хлорталидоном. Результаты исследования PRAGUE показали преимущества агрессивной тактики ведения острого инфаркта миокарда в сравнении с тромболитической терапией, в исследовании CARMEN подтвердилось предположение об оптимальности комбинированной терапии ХСН иАПФ (эналаприл) и бета-блокаторами (карведилол) в сравнении с монотерапией этими препаратами. Особый интерес представляли результаты исследований программы CARDINAL — COMMA и COMPLY — первых опытов клинического применения у пациентов антител к компоненту С5 комплемента с целью ограничения зоны некроза и влияния на прогноз и выживаемость больных.

Итак, определились основные векторы научных исследований 2002 г. — лечение острого коронарного синдрома, лечение и профилактика сердечной недостаточности, артериальной гипертонии и мерцательной аритмии.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

Настоящим прорывом в научных изысканиях, завершившихся к 2002 г., стали результаты исследования LIFE — The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study. Идея сравнения эффективности двух препаратов — «старой» и «новой» генераций — назрела уже давно. Ни для кого не секрет, что снижение артериального давления одинаково хорошо дается и мочегонным, и иАПФ, и антагонистам AII, и антагонистам кальция. ИАПФ и бета-блокаторы обладают доказанным органопротективным действием, эффективно влияя на показатель смертности, как общей, так и сердечно-сосудистой, у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Таким образом, антагонист ангиотензина II лозартан имел достойного соперника — атенолол — в терапии артериальной гипертензии и профилактике наступления смерти или сердечно-сосудистых исходов.

Опубликованные результаты: снижение риска развития первичной конечной точки «сердечно-сосудистая смертность + инсульт + инфаркт» при приеме лозартана в сравнении с атенололом — 13% (p=0,0021), снижение риска развития фатального и нефатального инсульта — 24,9% (p=0,001). Однако следует особо отметить, что применение лозартана не повлияло на частоту развития инфарктов миокарда и общую смертность в популяции исследования. Еще более эффективным оказался препарат у пациентов с сахарным диабетом — снижение риска развития комбинированной первичной конечной точки на 24.5% (p=0,031), риска развития смерти от сердечно-сосудистых причин на 36,6% (p=0,028), снижение риска развития смерти от всех причин на 38,7% (p=0,002). Следовательно, применение лозартана у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом позволяет реально и существенно изменить клиническую картину течения заболевания, уменьшить риск развития сердечно-сосудистых исходов, в том числе и смерти, уменьшить число госпитализаций. Кроме того, терапия лозартаном способствовала достоверному, в сравнении с атенололом, уменьшению степени гипертрофии левого желудочка сердца и размеров левого предсердия, способствуя, таким образом, не только профилактике, но и регрессу процесса ремоделирования миокарда ЛЖ.

Немаловажным аспектом представленного исследования является и титрование дозы препарата до 100 мг в сутки в комбинации с гидрохлортиазидом.

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Блестяще подтвердились предположения о эффективности комбинированной терапии сердечной недостаточности с помощью иАПФ и бета-блокаторов. Еще в 1999 г. в результатах исследования ELITE-2 при анализе подгрупп исследования особо отмечался выраженный положительный эффект комбинации бета-блокаторов и каптоприла на течение болезни у пациентов с сердечной недостаточностью, вызванной различными причинами. Исследование CARMEN поставило своей целью изучение эффективности и безопасности монотерапии иАПФ эналаприлом, бета-блокатором карведилолом и их комбинацией. Исследование было выполнено на 572 пациентах со стабильным течением ХСН, подобранными дозами мочегонных и дигоксина. Период наблюдения составил 18 месяцев, включая периоды титрации и снижения дозы. Итогом полуторагодового наблюдения стали следующие результаты:

- комбинированная терапия иАПФ и БАБ вызывает улучшение функции левого желудочка и регресс процесса ремоделирования;
- достоверное снижение индекса конечного диастолического объема ЛЖ на фоне комбинированной терапии эналаприлом и карведилолом в сравнении с монотерапией, в первую очередь эналаприлом;
- различия в эффективности между группами монотерапии иАПФ и бета-блокаторами были недостоверными;
- все схемы терапии хорошо переносились пациентами.

ТЕХНОЛОГИИ МОНИТОРИНГА

Особый интерес, с нашей точки зрения, представляло исследование TEN-HMS — Trans-European Network — Home Monito-

ring Study. В исследование были включены пациенты с II—IV функциональным классом хронической сердечной недостаточности и ФВ менее 40%, принимающие петлевые диуретики, госпитализированные по причине прогрессирования ХСН, способные выполнить требования протокола. Рандомизация в соотношении 1:2:2 проводилась в группы:

♦ обычного врачебного контроля;

♦ контроля с помощью телефонных звонков медсестры для осуществления плана ведения пациентов;

♦ телемониторингового контроля за состоянием пациента.

Достоверных расхождений в длительности пребывания пациента вне госпиталя между группами сестринского контроля и телемониторингом не получено, однако оба интенсивных способа контроля состояния пациентов привели к достоверным отличиям от группы обычного ведения больных. Полученные данные позволили сформулировать основные выводы из результатов исследования:

♦ в сравнении с телефонным контролем телемониторинг не дал достоверных различий во влиянии на смертность и продолжительность внегоспитального периода лечения;

♦ телефонный контроль и телемониторинг привели к достоверному снижению смертности и числа госпитализаций в сравнении с обычной тактикой ведения.

Следует особо отметить, что в настоящий момент технологии телемониторинга интенсивно развиваются, что, возможно, в скором времени приведет к изменению стандартов наблюдения за пациентами с хронической сердечной недостаточностью и не только.

МЕРЦАТЕЛЬНАЯ АРИТМИЯ

Больше вопросов, чем ответов дало завершившееся исследование AFFIRM — Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management. Цель: что эффективнее и безопаснее у пациентов с мерцательной аритмией — контроль ЧСС или восстановление синусового ритма?

Ответ на этот вопрос исследование не дало — не было обнаружено преимуществ в восстановлении синусового ритма в сравнении с контролем ритма препаратами I и III классов антиаритмических средств. Более того, имелась тенденция к снижению смертности в течение 5 лет наблюдения в группе эффективного контроля сердечного ритма. Таким образом, восстановление ритма не продемонстрировало достоверного снижения смертности и улучшения качества жизни и снижения риска развития различных исходов, в том числе и инсульта.

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Как всегда, на острие научного поиска находится оптимизация ведения пациентов с острым коронарным синдромом. Принципиально разные проявления заболевания — острый коронарный синдром с элевацией сегмента ST (инфаркт миокарда) и острый коронарный синдром без элевации сегмента ST (не-Q-инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) — в результате проведенных исследований получили единый стандарт ведения пациента — предпочтение отдается агрессивной инвазивной тактике лечения.

В исследовании PRAGUE-2 исследовались различные способы ведения пациентов с острейшей фазой инфаркта миокарда. Изучались группы раннего догоспитального тромболизиса, тромболизис по поступлению в госпиталь и транспортировка в стационар для проведения первичного коронарного вмешательства. Следует отметить, что у пациентов до 3 часа болезни достоверной разницы в 30-дневной выживаемости не было получено, однако в группе пациентов от 3 часа болезни появилась достоверная разница между изучаемыми группами. Таким образом:

♦ транспортировка в стационар для выполнения первичного коронарного вмешательства эффективна и безопасна;

♦ подобное вмешательство более эффективно в сравнении с тромболитической терапией;

♦ первичное коронарное вмешательство;

♦ средство первого ряда в лечении ОИМ;

♦ для пациентов с давностью симптомов более 3 часов предпочтительнее первичное коронарное вмешательство в сравнении с тромболизисом.

Результаты исследований HEROICS и TACTICS также отвели ведущую роль в ведении ОКС инвазивным и агрессивным методам лечения.

Несколько отдельно в ряду исследований острого коронарного сидрома стоят результаты программы CARDINAL — исследования COMMA и COMPLY.

Впервые в клинической практике пациентам вводились антитела к комплементу с целью улучшения выживаемости пациентов на фоне ингибирования процесса воспаления в миокарде после перенесенного инфаркта и, в одном случае, тромболитической терапии (COMPLY), в другом случае — первичного коронарного вмешательства (COMMA). Согласно представленным предварительным результатам, не было получено достоверного различия в размерах некроза на фоне применения препарата в обоих исследованиях. Однако на фоне первичного коронарного вмешательства применение пексилизумаба в режиме болюсного введения препарата + инфузия в сравнении с плацебо привело к достоверному снижению — 2,8% в сравнении с 6,3% (p=0,019).

РАЗОЧАРОВАНИЯ

Самые большие разочарования были вызваны публикацией результатов исследований OPTIMAAL (лозартан в сравнении с каптоприлом у пациентов после инфаркта миокарда), OVERTURE (омапатрилат в сравнении с эналаприлом у пациентов с сердечной недостаточностью) и ALLHAT (антигипертензивная терапия).

Большие надежды возлагались на новый препарат — омапатрилат. В течение 2002 г. были доложены результаты 2 исследований с участием препарата — OCTAVE и OVERTURE. К большому сожалению, полученные результаты не оправдали надежд.

Исследование OPTIMAAL еще раз продемонстрировало, что антагонисты ангиотензина II не хуже иАПФ в профилактике развития застойной сердечной недостаточности — 18,2% случаев смерти против 16,4% (p=0,069).

К совершенно неожиданным и шокирующим результатам привело окончание исследования ALLHAT. В течение 5 лет 42 418 пациентов, рандомизированно распределенных на 4 группы, принимали тиазидный диуретик хлорталидон, блокатор медленных кальциевых каналов амлодипин, ингибитор АПФ лизиноприл и доксазозин. Терапия доксазозином была досрочно прекращена из-за увеличения числа случаев развития ХСН на 104% и сердечно-сосудистых осложнений на 25%. Конечной точкой была выбрана смерть от коронарной болезни сердца + нефатальный инфаркт миокарда. Другими конечными точками были:

♦ общая смертность,

♦ любые проявлении коронарной болезни сердца,

♦ смертельные и несмертельные инсульты,

♦ любые сердечно-сосудистые осложнения, включая вошедшие в предыдущие конечные точки + ХСН + заболевания периферических сосудов.

Результаты сенсационны. По влиянию на первичную конечную точку не было получено достоверных расхождений! При оценке вторичных конечных точек выяснилось, что применение иАПФ не только не оказалось заведомо выигрышным, но и привело к достоверному росту числа инсультов в сравнении с применением мочегонного, в такой важной конечной точке, как рост числа сердечно-сосудистых осложнений, безоговорочным лидером оставался хлорталидон, недостоверное увеличение демонстрировал амлодипин и, что оказалось полной неожиданностью, лизиноприл увеличивал риск наступления этой конечной точки достоверно — 10% (p=0,001). И даже во влиянии на течение ХСН лизиноприл уступил хлорталидону — частота развития декомпенсации ХСН была на 19% (p=0,001) выше! Вывод исследования не менее сенсационен — тиазидные диуретики при лечении артериальной гипертонии превосходят блокатор медленных кальциевых каналов амлодипин и иАПФ лизиноприл по влиянию как минимум на одно из главных сердечно-сосудистых осложнений, и при этом они дешевле. Следовательно, тиазидные диуретики должны использоваться как препараты первой линии в лечении артериальной гипертонии.

Следует отдельно отметить, что поражение в исследовании ALLHAT потерпел не класс ингибиторов АПФ, а только один его представитель — лизиноприл. Исходя из этого, следует для каждого препарата определять показания к применению, не руководствуясь класс-специфическими эффектами.

В исследовании OCTAVE, выполненном на 25 000 больных с артериальной гипертензией, препаратом сравнения был эналаприл. Титрацию и лечение препаратами проводили в течение 24 недель, конечными точками были выбраны снижение АД с достижением целевого уровня и оценка частоты развития побочных эффектов. При приеме омапатрилата снижение артериального давления в среднем на 3—4 мм рт. ст. встречалось чаще (p<0,05), а частота развития ангионевротического отека была достоверно выше — 2,17% против 0,68%. Таким образом, несмотря на свою эффективность, применение препарата, по-видимому, не получит широкого распространения.

По материалам официальных сайтов American Heart Association, American College of Cardiology, European Society of Cardiology и сайтам конгрессов.

Аркадий ВЁРТКИН, Олег ТАЛИБОВ, МГМСУ, кафедра клинической фармакологии

В поисках утраченного времени

ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ ПОСЛЕДНИХ ЛЕТ, ЗАКОНЧИВШИХСЯ НЕУДАЧЕЙ

Начало любого клинического исследования предусматривает наличие двух гипотез — нулевой и альтернативной. Именно формулировка нулевой гипотезы лежит в основе планирования исследования. Суть ее всегда такова: «предположим, что исследуемые вмешательства не приводят к различным результатам». Дальше все силы исследовательской команды (а эти силы, как правило, немалые) бывают направлены на опровержение этой нулевой гипотезы и доказательство гипотезы альтернативной — «различия есть». Ведь только доказательство последней может привести к громкому успеху, пересмотру существующих представлений, выходу на медицинский рынок новых препаратов, появлению новых лечебно-диагностических концепций.

А бывает и так — альтернативная гипотеза побеждает нулевую... но не совсем в том направлении, в котором хотелось бы. Новое вмешательство оказывается не только не равным старому, но даже хуже него. Две естественные реакции вызывают такой результат. Первая — разочарование. Простой эмоциональный ответ на факт несбывшихся ожиданий и на факт потери сил, времени и спокойствия. Другая реакция — признание факта материального ущерба. Многие исследования, закончившиеся неудачей, — это не просто колоссальные расходы, понесенные спонсором при проведении самого исследования. Это еще и недополученная выгода от возможного выхода на рынок нового лекарственного средства, а порой и отказ от его дальнейшей разработки. Неудачи в исследованиях третьей фазы очень дорого обходятся разработчикам новых лекарств.

Мы так устроены, что достижения, новаторство и прогрессорство с точки зрения общества — это успех, а рапорт о них — отчет об успешно проделанной работе. Отказ же от новаций и поддержание консервативных позиций воспринимаются как неудача, а отчет о них порой превращается в тяжелый поиск оправданий.

Если сравнить тон публикаций о тех или иных результатах, подобное ощущение может упрочиться. Тон публикаций о «неуспешных» исследованиях порой кажется извиняющимся. Результаты же их антиподов публикуются и мультиплицируются в различных изданиях, переводятся на другие языки и включаются в рекламные проспекты. Как правило, причины этого прозрачны — это не только и не столько энтузиазм ликующих исследователей. Это в гораздо большей мере маркетинговая политика производителя. Ведь результат такого исследования, чуть выйдя за пределы «лаборатории», моментально трансформируется из научного достижения в инструмент маркетинговой политики, в «основанную на доказательствах рекламу».

Нет, доказательная база рекламных акций — это отнюдь не плохо. Скорее наоборот. Но сильные плечи спонсоров, маячащие за спинами исследователей, исходно предполагают информационную поддержку только тех результатов, которые «выгодны интересам фирмы».

Вопрос: часто ли мы в России можем прочитать перевод статьи-отчета о результатах «неуспешного» исследования? Или услышать отчет, посвященный именно таким результатам? Увы, такие отчеты становятся уделом специалистов сугубо в этой области, так как получить доступ к ним можно только путем целенаправленного поиска и отслеживания результатов проходящих исследовательских проектов. Нельзя не упомянуть и о специфичной для России обособленности ее специалистов,