

# Роль перекрестных исследований в оценке эффективности препаратов для лечения больных с заболеваниями сердца

С.Р.Гиляревский, М.В.Голшмид, И.И.Синицина

Кафедра клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

**П**ерекрестное клиническое исследование представляет собой исследование, в ходе выполнения которого каждый больной распределяется в группу последовательного применения каждого из двух вмешательств или более. То есть если предполагается оценить эффективность двух препаратов, то в ходе выполнения исследования в лечении каждого больного будут использованы два лекарственных средства (ЛС). Например, 50% пациентов рандомизированно распределяют в группу начального применения исследуемого препарата с последующим приемом ЛС, которое служит контролем, другие 50% больных в соответствии с результатами рандомизации распределяются в группу начальной терапии контрольным препаратом с последующим переходом на прием исследуемого ЛС. Развитие определенных клинических исходов (или изменение определенных показателей, которые используют в качестве косвенных критериев оценки) оценивают после приема каждого из исследуемых препаратов.

В большинстве перекрестных исследований имеется период, который называется «фаза вымывания», – когда исследуемые препараты не применяются. Фазу вымывания используют, чтобы любой терапевтический эффект ЛС, применявшегося первым, прекращался до начала применения второго препарата.

Имеется несколько подходов к определению порядка приема изучаемых препаратов в ходе выполнения перекрестных исследований. Наиболее часто используют два подхода – случайный и фиксированный. При использовании случайной схемы распределения участников перед выполнением первого периода исследования рандомизированно распределяют в группу исследуемого препарата или группу контроля. В течение второго периода в каждой группе терапия меняется. При фиксированной схеме распределения у всех больных выявляется одинаковый порядок применения исследуемых препаратов. Например, вначале (в течение первого периода исследования) все больные принимают исследуемый препарат, а затем – препарат контроля, или наоборот. Стоит, однако, отметить, что в случае применения фиксированной схемы порядка приема исследуемых средств можно допустить, что исходы, развивающиеся при использовании препарата, применявшегося вторым, будут сходны с исходами, которые развивались бы в случае, если бы терапию начинали с этого препарата (т.е. принять допущение об отсутствии переноса эффекта первого исследуемого препарата на второй). Использование рандомизации при определении порядка назначения изучаемых препаратов позволяет исследователю ответить на вопрос о том, оказывает ли вообще порядок назначения данных препаратов какой-либо эффект.

Почему перекрестные исследования становятся все более популярными? В чем их преимущество?

Основное преимущество перекрестных исследований состоит в том, что каждый больной служит контролем самому себе. Значит, отсутствуют сомнения в сопоставимости групп по исходным характеристикам.

При использовании такой схемы исследования для установления эффекта изучаемых вмешательств требуется включение меньшего числа больных.

Недостатком перекрестной схемы исследования считается возможность переноса эффекта, т.е. на результаты оценки эффектов лечения в течение второго периода могут влиять эффекты терапии, которая применялась первой. В связи с этим исследователи должны осторожно выбирать продолжительность периода вымывания, который используют с целью минимизации эффектов переноса. Дело в том, что исходные характеристики больных перед выполнением второго периода исследования могут не совпадать с исходными характеристиками тех же больных перед началом первого периода, что приводит к существенному уменьшению преимуществ перекрестной схемы. В такой ситуации единственно полезными могут стать только результаты первого периода исследования. Нужно отметить, что период вымывания должен быть достаточно коротким, чтобы обеспечить желание больных продолжить участие в исследовании до его завершения.

Поскольку в ходе выполнения исследования в отношении больного применяется каждый из типов терапии, досрочное прекращение наблюдения за больным или стойкое прекращение приема исследуемого препарата становятся критичными, так как потеря данных об одном участнике означает потерю данных о результатах применения каждого из вмешательств.

## Оценка эффектов применения препаратов для лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями с использованием перекрестной схемы исследования

Очевидно, что перекрестная схема исследования чаще всего применяется в тех случаях, когда его основная цель состоит в оценке влияния исследуемого препарата на так называемые косвенные, или «суррогатные», показатели (например, частоту сердечных сокращений – ЧСС или уровень артериального давления – АД), а не на частоту развития таких неблагоприятных клинических исходов, как смерть, развитие инфаркта миокарда или инсульта.

Проанализировав отобранные редакционной коллегией реферативного журнала «Доказательная кардиология» статьи, отражающие результаты рандомизированных перекрестных исследований, можно выявить те ситуации, в которых авторы обычно прибегают к использованию подобной схемы исследования. С момента выхода №1 журнала «Доказательная кардиология» в целом было опубликовано 6 материалов, посвященных результатам таких исследований.

Остановимся коротко на характеристиках и результатах данных исследований для того, чтобы продемонстрировать ситуации, в которых исследователи используют перекрестную схему.

В ходе выполнения небольшого перекрестного рандомизированного клинического исследования (РКИ),

включавшего 16 больных [1], были получены данные об эффективности применения силденафила при болезни и синдроме Рейно и его хорошей переносимости больными.

Результаты перекрестного открытого РКИ, в которое были включены 20 пациентов с не леченной ранее эссенциальной артериальной гипертонией [2], свидетельствовали о том, что у больных артериальной гипертонией употребление черного шоколада приводит к снижению уровня АД и концентрации в крови холестерина липопротеинов низкой плотности, а также к увеличению зависимой от скорости потока дилатации плечевых артерий и чувствительности к инсулину.

Было проведено исследование с изучением возможного влияния ацетаминофена на уровень АД, оцениваемый с помощью суточного мониторирования АД, а также на функцию сосудов у больных с установленным диагнозом ишемической болезни сердца (ИБС) и наличием противопоказаний к применению стандартных нестероидных противовоспалительных средств и ингибиторов циклооксигеназы-2. В данной ситуации в настоящее время препаратом 1-го ряда считается ацетаминофен [3]. В исследование были включены всего 37 больных, а в ходе его выполнения впервые получены данные о том, что применение ацетаминофена у пациентов с ИБС приводит к статистически значимому повышению АД (по данным суточного мониторирования АД). Таким образом, был сделан вывод, что оценка безопасности применения ацетаминофена должна проводиться так же тщательно, как и стандартных нестероидных противовоспалительных средств и ингибиторов циклооксигеназы-2, особенно у больных с повышенным риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного исследования [4], включавшего 105 последовательно обследованных больных с первичным гипотиреозом, свидетельствовали о том, что прием левотироксина перед сном (в течение 3 мес) по сравнению с его приемом утром (в течение 3 мес) приводит к статистически значимо более выраженному снижению концентрации тиреотропного гормона в крови, а также к увеличению в крови уровня свободного тироксина и общего трийодтиронина на 6,5 нг/дл (при 95% доверительном интервале 0,9–12,1 нг/дл;  $p=0,02$ ), но в отсутствие статистически значимого влияния на качество жизни и клинические проявления заболевания.

Таким образом, очевидно, что в ходе выполнения данных исследований оценивали влияние определенных вмешательств на косвенные показатели. В каждое из таких исследований было включено небольшое число больных, но все они обладали достаточной статистической мощностью для оценки изучаемых показателей именно в связи с использованием перекрестной схемы исследования.

Проведено исследование с целью проверки гипотезы о том, что прием аллопуринола увеличивает продолжительность переносимости физической нагрузки у больных с хронической стабильной стенокардией [5]. В ходе выполнения исследования, включавшего всего 65 больных, были получены данные о том, что применение высокой дозы аллопуринола у больных с хронической стабильной стенокардией может быть эффективным, недорогим, хорошо переносимым и безопасным подходом к противоишемической терапии. Кстати, на результаты этого исследования даже ссылаются авторы последнего варианта клинических рекомендаций по ведению больных со стабильным течением ИБС [6].

В ходе выполнения перекрестного РКИ, включавшего 40 здоровых добровольцев, проверяли гипотезу о том, что прием тикагрелора в терапевтической дозе может привести к усилению физиологической ответ-

ной реакции на введение аденозина, а также к увеличению скорости коронарного кровотока (СКК) и развитию одышки у практически здоровых лиц [7]. Результаты данного исследования впервые позволили установить, что прием тикагрелора приводит к усилению физиологической ответной реакции на введение аденозина у человека. После приема 180 мг тикагрелора по сравнению с плацебо отмечались смещение влево кривой СКК, а также статистически значимое увеличение площади под кривой СКК при введении аденозина.

### Сравнение влияния приема бисопролола и метопролола сукцината на ЧСС у больных со стабильным течением ИБС

Очевидно, что при выборе определенного  $\beta$ -адреноблокатора ( $\beta$ -АБ) для лечения больных с ССЗ используют критерии, основанные на результатах крупных РКИ, в ходе которых была доказана эффективность применения  $\beta$ -АБ в снижении риска развития осложнений ССЗ, а также на результатах исследований, подтвердивших желаемое влияние приема соответствующего  $\beta$ -АБ на такой важный в клинической практике показатель, как ЧСС.

В настоящее время наиболее часто применяют три  $\beta$ -АБ: метопролол, бисопролол и карведилол, так как у них имеется наиболее убедительная доказательная база. Говоря о применении метопролола, следует отметить предпочтительное применение метопролола сукцината с контролируемым высвобождением действующего вещества (КВДВ) за счет особой структуры таблетки, которая обеспечивает кинетику нулевого порядка. В то же время при обсуждении сравнительной эффективности приема метопролола сукцината и бисопролола обычно ориентируются на результаты сравнительного фармакокинетического исследования [8]. Результаты этого исследования, включавшего 12 здоровых добровольцев, свидетельствовали о статистически значимом различии фармакокинетических показателей после приема 100 мг метопролола сукцината в КВДВ и 10 мг бисопролола. Изменение концентрации метопролола существенно отличалось от такового бисопролола ( $p<0,05$ ) по времени достижения максимальной концентрации препарата в крови, средней продолжительности периода удержания в организме, отношению максимальной концентрации препарата в крови ( $C_{max}$ ) и площади под кривой концентрация–время, а также по продолжительности периода достижения постоянной концентрации, которая рассчитывалась на основании периода полувыведения. Через 24 ч концентрация метопролола в крови достигала 54% от  $C_{max}$ , а для бисопролола она составляла лишь 23%. Однако в отчете об этом исследовании не оценивали различия в достижении фармакодинамических показателей, в частности влияние на ЧСС. Кроме того, в ходе выполнения этого исследования отмечалась очень большая вариабельность биодоступности метопролола: у 3 (25%) больных с дефицитом CYP2D6 отмечалось увеличение площади под кривой концентрация–время в 10 раз по сравнению с другими участниками исследования. При приеме бисопролола такой вариабельности биодоступности не отмечалось.

Очевидно, что для практикующего врача важнее данные о том, насколько  $\beta$ -АБ различаются по влиянию на ЧСС, т.е. основной показатель, на который ориентируются при подборе дозы  $\beta$ -АБ. В раннем исследовании по оценке эффективности применения бисопролола у больных со стабильным течением ИБС были получены данные, что после приема 5 мг препарата ЧСС существенно снижается, а также, что дополнительное снижение ЧСС как в покое, так и при переносимости нагрузки при увеличении дозы до 20 мг было лишь небольшим [9]. Это дает основание сделать вывод об эффективности приема бисопролола для снижения ЧСС

**ЧСС, достигнутая на фоне приема препаратов Беталок ЗОК и Конкор\***

	<b>Беталок ЗОК</b>	<b>Конкор**</b>
ЧСС <sub>ср</sub> (сут), уд/мин	68,5±5,5	66,1±5,4
ЧСС <sub>тах</sub> , уд/мин	103,7±12,8	98,3±24,8
ЧСС <sub>тпн</sub> , уд/мин	49,3±4,9	45,0±11,3
ЧСС <sub>ср</sub> (день), уд/мин	71,1±6,4	68,7±6,5
ЧСС <sub>ср</sub> (ночь), уд/мин	62,7±6,1	59,7±4,8

\*Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение;

\*\* $p > 0,05$  для всех сравнений ЧСС на фоне приема препаратов Беталок ЗОК и Конкор.

даже при использовании небольших доз препарата. Следовательно, более выраженное снижение концентрации бисопролола в крови не должно существенно влиять на выраженность снижения ЧСС, достигаемого за счет применения такого  $\beta$ -АБ. В то же время в доступной литературе мы не нашли результатов прямого сравнения влияния приема метопролола сукцината КВДВ и бисопролола на ЧСС у больных со стабильным течением ИБС.

В связи с этим мы выполнили проспективное одноцентровое перекрестное РКИ, цель которого состояла в сравнении влияния приема метопролола сукцината (Беталок ЗОК, AstraZeneca) и бисопролола (Конкор, Такеда) в дозах, которые были эквиваленты дозам  $\beta$ -АБ, принимаемого до начала исследования.

В исследование были включены 20 больных (10 мужчин и 10 женщин) со стабильным течением ИБС (которым показан прием  $\beta$ -АБ) и сохраненной фракцией выброса левого желудочка более 40%. Ранее перенесенный инфаркт миокарда, артериальная гипертензия и сахарный диабет в анамнезе отмечались у 12, 14 и 7 больных соответственно. Все больные до включения в исследование принимали поддерживающую дозу  $\beta$ -АБ: метопро-

лола тартрат, метопролола сукцинат (Беталок ЗОК), бисопролол и карведилол – 9, 1, 8 и 2 больных соответственно. Для включения больных в исследование требовалось, чтобы подобранная лечащим врачом доза  $\beta$ -АБ не изменялась в течение предшествующего месяца.

После исходного суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) больные были рандомизированно распределены в группу начального приема препарата Беталок ЗОК (группа 1) и группу начального приема препарата Конкор (группа 2;  $n=10$ ). В каждой группе больные принимали исследуемый препарат в дозе, эквивалентной той, которая была подобрана лечащим врачом до начала исследования. Данные препараты больные принимали 1 раз в сутки утром. Через 1 нед терапии выполняли повторное суточное мониторирование ЭКГ для оценки ЧСС на фоне приема  $\beta$ -АБ, который применялся первым (на фоне приема препарата Беталок ЗОК или Конкор), и без фазы вымывания переводили больных на эквивалентную дозу другого исследуемого  $\beta$ -АБ, т.е. в группе 1 больные начинали принимать Конкор, а в группе 2 – Беталок ЗОК.

В конце 2-го периода вновь выполняли суточное мониторирование ЭКГ для оценки ЧСС на фоне приема

β-АБ, который применялся вторым (на фоне приема препарата Беталок ЗОК или Конкор). Мы предполагали отсутствие эффекта переноса, так как суточное мониторирование ЭКГ выполняли через 1 нед после начала приема препарата.

В целом средний возраст включенных в исследование больных составлял  $63,4 \pm 7,6$  года (в группе 1 средний возраст достигал  $62,7 \pm 7,4$ , а в группе 2 –  $65,6 \pm 8,3$  года;  $p=0,23$ ). Средняя суточная доза препарата Беталок ЗОК, применяемая в ходе исследования, достигала  $78,8 \pm 24,7$  мг/сут (78,8% от целевой суточной дозы метопролола сукцината 100 мг), а средняя суточная доза Конкора –  $7,9 \pm 2,5$  мг/сут (79% от целевой суточной дозы бисопролола 10 мг).

Исходно в целом средняя ЧСС в течение суток достигала  $79,6 \pm 7,9$  уд/мин, средняя максимальная ЧСС –  $123,5 \pm 20,9$  уд/мин, средняя минимальная ЧСС –  $55,8 \pm 8,5$  уд/мин, средняя ЧСС в дневное время –  $83,7 \pm 8,8$  уд/мин и средняя ЧСС в ночное время –  $70,2 \pm 7,5$  уд/мин. Результаты анализа ЧСС на фоне приема препаратов Беталок ЗОК и Конкор представлены в таблице.

Таким образом, результаты анализа свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий в ЧСС, достигнутой на фоне приема эквивалентных доз препаратов Беталок ЗОК и Конкор. Несмотря на определенные ограничения данного исследования, связанные с невозможностью оценить ЧСС через 24 ч после приема очередной дозы исследуемых препаратов (в конце их действия), мы предполагаем отсутствие статистически значимых различий ЧСС при приеме препаратов Беталок ЗОК и Конкор у больных со стабильным течением ИБС при использовании доз, соответствующих тем, которые были подобраны таким больным в реальной клинической практике лечащими врачами.

### Заключение

Таким образом, можно считать обоснованным более частое использование перекрестной схемы при плани-

ровании исследований по оценке действия определенных вмешательств на косвенные показатели. Данные о влиянии лекарственных средств на такие показатели следует учитывать при выборе препарата в реальной клинической практике. В частности, в ходе выполнения перекрестного исследования было установлено, что, несмотря на применение препарата метопролола сукцината с контролируемым высвобождением действующего вещества (Беталок ЗОК), оно не имело клинических преимуществ по сравнению с приемом β-АБ с длительным периодом полувыведения (бисопролол, Конкор) по влиянию на ЧСС в течение 24 ч.

### Литература

1. Fries R, Sbariat K, Von Wilmsky H, Bobm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005; 112: 2980–5.
2. Grassi D, Necozione S, Lippi C et al. Cocoa Reduces Blood Pressure and Insulin Resistance and Improves Endothelium-Dependent Vasodilation in Hypertensives. *Hypertension* 2005; 46: 398–405.
3. Sudano I, Flammer AJ, Périat D et al. Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2010; 122: 1789–96.
4. Bolk N, Visser TJ, Nijman J et al. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1996–2003.
5. Noman A, Ang DSC, Ogston S et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010; 375 (9732): 2161–7.
6. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949–3003.
7. Wittfeldt A, Emanuelsson H, Brandrup-Wognsen G et al. Ticagrelor Enhances Adenosine-Induced Coronary Vasodilatory Responses in Humans. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 723–7.
8. Deroubaix X, Lins RL, Lens S et al. Comparative bioavailability of a metoprolol controlled release formulation and a bisoprolol normal release tablet after single oral dose administration in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34: 61–70.
9. Steinmann E, Pfisterer M, Burkart F. Acute hemodynamic effects of bisoprolol, a new beta 1 selective adrenoreceptor blocking agent, in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8: 1044–50.

## Динамика изменения сосудодвигательной функции эндотелия и показателей ремоделирования сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения розувастатином

Ю.А.Боченина, Г.Э.Кузнецов, Л.Р.Тенчурина

ГБОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия Минздрава России

В настоящее время отмечается большой интерес к изучению вазорегулирующей функции эндотелия при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Основные причины развития эндотелиальной дисфункции при ХСН многообразны и связаны с длительно существующей гемодинамической перегрузкой проводящих артерий, гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем, что проявляется извращением дилатирующей реакции эндотелия на обычные стимулы. Решающая

роль эндотелия в регуляции сократимости гладкомышечных клеток сосудов в полной мере была обозначена лишь после открытия R.Furchgott и J.Zawadzki в 1980 г. [1, 2]. Эти ученые обнаружили способность изолированной артерии к самостоятельному изменению своего мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. Главная заслуга в этом отводилась эндотелиальным клеткам, которые были охарактеризованы авторами как «сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляю-