

О.П. Кіхтяк, О.П. Нещерет*

ЛОГІКА ДОБОРУ ДИЗАЙНУ КЛІНІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ З МЕТОЮ ВИВЧЕННЯ ПАТОГЕНЕЗУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-го ТИПУ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів

**Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка АМН України, Київ*

ВСТУП

Геракліт свого часу сказав, що людина подібна до фонтану: форма все та, але завжди нова вода. Поява хвороби та її особливий перебіг (патогенез), поза очевидними процесами старіння, впливом довкілля та інших чинників, ще більше змінює фізіологічний стан людини. Глибше поняття патогенезу описують як вчення про загальні закономірності розвитку, перебігу та закінчення хвороб, у т.ч. на клітинному рівні [1]. Очевидно, що людина як “завжди нова вода” та її хвороба у кожному конкретному випадку унікальні. Накладання на ці змінні величини третьої, себто лікування, посилює складний процес взаємодій. Аналіз клітинних або хімічних змін патогенезу як надто “тонких матерій” під впливом певного лікування вимагає спеціального підходу. Вважають, що адекватна оцінка впливу лікування — творчий процес, і не існує єдиного протоколу, універсального для всіх відомих захворювань і діючих терапевтичних режимів [3]. Але, додержуючи логіки, можна добрати оптимальний варіант для проведення клінічного дослідження, зокрема в діабетології.

Лікування цукрового діабету 2-го типу (ЦД-2) з огляду на його патогенез належить до кола проблем, де ще багато питань залишаються невирішеними. Наприклад, у “Стандартах діагностики та лікування” наголошено, що “перевагу слід надавати препаратам, що діють на той патогенетичний механізм, який переважає у конкретного хворого”, але алгоритму для орієнтації не наведено. Невипадково удосконалення інформаційного забезпечення з метою правильного призначення лікарських засобів зафіксовано як пріоритетне Європейською агенцією з оцінки лікарських препаратів Євросоюзу

[2]. Оскільки термін “цукровий діабет 2-го типу” виник на підставі нових знань патогенезу (на відміну від попереднього означення “інсуліно-незалежний цукровий діабет”), необхідно удосконалювати процес добору лікування через призму особливостей патогенетичної картини.

ВАРІАНТИ ДОБОРУ

Найчастіше використовуються три варіанти дизайну дослідження: спостереження без контрольної групи (неконтрольоване дослідження), паралельне групове дослідження та перехресне дослідження. Дві останні схеми належать до контрольованих методів дослідження [5, 8]. Саме вони і варті серйозної уваги. Отже, для демонстрації ефекту лікування найзручнішою в практичному відношенні є схема паралельного групового аналізу, бо тут діють мінімальні обмеження за основною патологією та менше проблем, пов'язаних з організацією та моніторингом. Таке дослідження дає можливість диференціації ефектів терапії, обумовлених її тривалістю або дозуванням препарату, і є надто інформативним під час визначення мінімальної ефективної дози та дози, що викликає небажані реакції. Такий дизайн має ряд недоліків, а саме: неможливість вивчення реальних умов застосування препарату, потенційну переоцінку дійсної частоти несприятливих реакцій (груповий аналіз із фіксованою дозою), ефект перенесення дози (груповий аналіз із титруванням дози) [3].

Перехресне дослідження широко застосовується у клінічних вивченнях. Перехресні дослідження є більш трудомісткими, вимагають підвищеної уваги та прецизійного індивідуального контролю з боку лікаря. Але коли переслідують мету виявлення динаміки змін у патогенезі

конкретного хворого під впливом застосування різних видів лікування, слід обирати саме цей дизайн дослідження. Для цього випадку він буде найбільш органічним і виправданим, бо в результаті його застосування обраному хворому можна буде запропонувати оптимальний вид лікування.

Головною перевагою цього дизайну є те, що для зменшення ймовірності помилки можна використовувати внутрішньогрупову кореляцію, оскільки розкид даних зменшується зі зміною параметрів в одного й того ж пацієнта у різні часові моменти порівняно з реєстрацією даних у різних пацієнтів в один і той же час [6]. Такий підхід забезпечує надійніший аналіз терапевтичного ефекту з меншою кількістю пацієнтів, ніж у паралельному дослідженні. Для попередження перенесення рекомендують здійснювати тривалі перерви (періоди виведення препаратів), що не відповідає етичним критеріям. Аби цього уникнути, розроблено варіант перехресного дослідження з повторенням наступного етапу дослідження за принципами: “АББ” і “БАА”. Бажаного ефекту можна досягти також і через достатнє подовження усіх етапів. Таким чином можна досягти вірогідних оцінок терапевтичного ефекту [3-5].

Крім того, слід зауважити, що сучасні дизайни досліджень (не лише перехресного) дозволяють порівнювати препарати різних фармакологічних груп, що справляють якусь спільну для них дію, послуговуючись різними механізмами її досягнення. Прикладом такого вивчення є нещодавнє проведення сіткового мета-аналізу антигіпертензивних препаратів [9].

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Оскільки метою нашої роботи було з'ясування змін патогенетичної картини у конкретного пацієнта з подальшим виходом у практику, а не лише закономірностей змін обраних маркерів під впливом того або іншого лікування, нами обрано структуру перехресного дослідження. Його суть полягає не в розширенні бази спостереження (кількість хворих), а в розширенні обсягу та ускладненні самих досліджень. Саме тому було обрано такий дизайн: активно контрольоване перехресне дослідження з кратними визначеннями, варіант вибірки з подальшою ротацією. У такому варіанті перехресного

дослідження будь-яка кількість залучених хворих прирівнюється до потроєної величини, бо один хворий включається до трьох різних варіантів лікування.

Ми використовували два антигіперглікемічні препарати (метформін — Глюкофаж і піоглітазон — Піоглар) та один гіпоглікемічний препарат (глімепірид — Амарил). Усі вони по-різному впливають на патогенез ЦД-2 і безпосередньо — на його основну складову: інсулінорезистентність. Різноманітні ураження інсулінової дії, що формують різні картини інсулінорезистентності у хворих, у свій власний спосіб реагували на однотипне лікування [10]. Таке спостереження дозволяє вивчати динаміку змін патогенезу ЦД-2 у конкретного хворого з метою подальшого формування адекватних терапевтичних рекомендацій. Перед детальнішим описанням структури дослідження зауважимо, що було передбачено заходи щодо безпеки для здоров'я пацієнта, дотримання його прав, людської гідності та морально-етичних норм у відповідності до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини та принципів біомедицини та відповідних законів України [7].

У нашому клінічному дослідженні після періоду відбору за рядом критеріїв (2 тижні) пацієнтів зараховували до однієї з трьох груп (група I, або II, або III). У подальшому для всіх пацієнтів тривав титраційний період (2 тижні) одним із трьох препаратів (препарат А, або Б, або С), який дав можливість провести підтримувальну терапію у наступні 12 тижнів. Після цього лікування змінювали на інше двічі. Кожна наступна заміна супроводжувалася збільшенням титраційного періоду на 2 тижні, аби виключити вплив попереднього лікарського засобу.

Пацієнти отримували лікування такими фармацевтичними препаратами: А (Піоглар®), Б (Глюкофаж®), С (Амарил®) у різній послідовності:

- група I — А-Б-С;
- група II — Б-А-С;
- група III — А-С-Б.

Досліджувані параметри визначали до та після проведення кожного типу лікування. Тривалість клінічного спостереження кожного пацієнта становила 42-46 тижнів (у середньому 10 місяців), причому було витримано дві взаємопідсилюючі умови, аби уникнути ефекту перенесення: проведення дослідження за прин-

ципом “АББ” і пролонгація часу дослідження. Зокрема, два-три місяці — достатній часовий проміжок для спостереження за глікованим гемоглобіном (HbA1c).

У разі невідповідності поточного лікування до стану хворого (відсутність позитивних зсувів, негативне ставлення пацієнта до терапії, побічні ефекти тощо), процес вивчення та лікування на будь-якому етапі призупиняли. Досягнення компенсації на тлі того або іншого препарату також було показанням до виключення пацієнта з подальшого дослідження (хворі продовжували лікування обраним препаратом). Лише ті хворі, у яких не вдавалося досягти компенсації, але була позитивна динаміка (без нормалізації), продовжували лікування за схемою.

Такий підхід — відображення традиційної тактики практичних ендокринологів, коли лікар добирає оптимальний препарат, орієнтуючись лише на вміст глюкози у крові. Дещо змінивши тактику дослідження (дизайн перехресного дослідження, спеціальний статистичний аналіз), ми змогли виявити низку цікавих закономірностей і дійти важливих висновків.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

1. Зрозуміло, що з патогенетичної точки зору дизайн перехресного дослідження має безумовну перевагу. Такий підхід дозволяє спостерігати зміни структури патогенетичного тла у процесі лікування, тобто визначатись із структурою патогенетичних складових до та після кожного етапу спостереження.
2. Основною перевагою такої схеми лікування з глибоким паралельним вивченням патогенезу є конкретний практичний вихід. Дизайн перехресного дослідження дав можливість не лише проаналізувати маркери інсулінорезистентності, що змінювалися під впливом різних медикаментів, але й визначити характер цих змін у конкретного пацієнта з певними вихідними параметрами.
3. У результаті проведеного дослідження кожен хворий, якій брав у ньому участь, отримав конкретні рекомендації щодо оптимального лікування (монотерапія певним гіпоглікемічним препаратом або певна комбінація) залежно від того, як змінювався його власний “профіль патогенезу”.

ЛІТЕРАТУРА

1. Англо-Український ілюстрований медичний словник Дорланда. У двох томах. — Львів: “Наутилус”. — 2003. — 2688 с.
2. Лицензирование в Европейском Союзе: фармацевтический сектор / Редакторы-соавторы В.А.Усенко, А.Л.Спасокукоцкий. — К.: МОРИОН ЛТД. — 1998. — 384 с.
3. Мохов О.И., Белоусов Д.Ю. Методология планирования клинических исследований // Качественная клиническая практика. — 2001. — №1. — С.8-20.
4. Мальцев В., Белоусов Д., Ефимцева Т. Этическая оценка методик проведения исследований // Еженедельник АПТЕКА. — 2001. — №35(306). — С.10-11.
5. Мінцер О.П., Вороненко Ю.В., Власов В.В. Інформаційні технології в охороні здоров'я і практичній медицині: У 10 кн. Кн. 5. Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині. — К.: Вища шк.. — 2003. — 350 с.
6. Отличие эффективности пиоглитазона (ПГ) и розиглитазона (РГ) в отношении уровня постпрандиальной гликемии и липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: проспективное рандомизированное перекрестное исследование (Differential effect of pioglitazone (PGZ) and rosiglitazone (RGZ) on postprandial glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: a prospective, randomized crossover study) / Chappuis B., Braun M., Stettler C., et al. // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2007. — №2. — С.108-109.
7. Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань. Типове положення про комісію з питань етики (Наказ МОЗ України) // Український медичний часопис. — 2007. — №1/57. — С. 30-37.
8. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. — М.: Медиа Сфера. — 1998. — 352 с.
9. Elliot W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis // Lancet. — 2007. — Vol. 369. — P. 201-207.
10. Kahn B.B., Flier J.S. Obesity and insulin resistance // J. Clin. Invest. — 2000. — № 106. — P. 473-481.

РЕЗЮМЕ

Логика выбора дизайна клинического исследования с целью изучения патогенеза сахарного диабета 2-го типа
О.П. Кихтяк, А.П. Нещерет

Для изучения изменений патогенеза сахарного диабета 2-го типа дизайн перекрестного исследования имеет большие преимущества. Такой подход позволяет наблюдать изменения структуры патогенетического фона в процессе лечения. Полученные данные можно экстраполировать в плоскость практических рекомендаций для конкретного пациента, беря во внимание свойственную именно ему патогенетическую картину сахарного диабета 2-го типа. Пригодны они и для изучения общих закономерностей и тенденций развития патогенеза этого заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет, лечение, клиническое исследование, патогенез.

SUMMARY

Logic seeking of the clinical investigation design for type 2 diabetes mellitus pathogenesis study purpose
O. Kikhtyak, A. Neshcheret

For type 2 diabetes pathogenesis study purpose, cross-over study design possesses real advantage. Such approach gives opportunity to observe changes in pathogenesis following treatment. Given information (data) may be extrapolated in the concrete clinical case in order to give special recommendations regarding patient's pathogenesis picture of type 2 diabetes, so as for study general pattern and tendencies in the pathogenesis of this disease.

Key words: diabetes mellitus, treatment, clinical investigation, pathogenesis.

Дата надходження до редакції 23.02.2008 р.