

Ефективність і безпека Актовегіну при лікуванні переміжної кульгавості: результати міжнародного багатоцентрового плацебо-контрольованого рандомізованого клінічного дослідження ІІв фази (APOLLO)

На захворювання периферичних артерій (ЗПА) страждають приблизно 202 млн дорослих пацієнтів у всьому світі [1]. Його поширеність зростає з віком і низкою судинних чинників ризику. Основним симптомом ЗПА є переміжна кульгавість, що обмежує повсякденну активність пацієнтів і погіршує якість їхнього життя. Відстані, які хворий може пройти до появи болю (дистанція безболісної ходьби, ICD) або до зупинки через біль (абсолютна дистанція, ACD), є важливими клінічними показниками, що визначають тактику лікування. Це дослідження мало на меті оцінити ефективність і безпеку Актовегіну для лікування пацієнтів із ЗПА ІІв стадії за Фонтейном.

Передумови дослідження

Актовегін – депротейнізований гемодериват крові телят, очищений від пірогенів і антигенів методом поетапної ультрафільтрації [2]. До складу цього препарату входять понад 200 біологічно активних компонентів (амінокислоти, біогенні аміни та поліаміни, сфінголіпіди, інозитол-фосфолігосахариди, продукти жирового й вуглеводного обміну, вільні жирні кислоти), які беруть участь у багатьох внутрішньоклітинних процесах і впливають на специфічні шляхи клітинного метаболізму.

Препарат Актовегін позитивно впливає на ендотелій і мікроциркуляцію, збільшуючи об'ємну швидкість капілярного кровотоку та зменшуючи перикапілярний набряк і артеріовенулярне шунтування [3]. Tanashyan і співавт. показали, що Актовегін покращує параметри кровотоку, в тому числі, завдяки пригніченню агрегації еритроцитів і підвищенню пластичності мембран еритроцитів [4].

Попередні дослідження оцінювали ефективність Актовегіну при лікуванні пацієнтів із ЗПА ІІ-ІІІ стадії за Фонтейном. Зокрема, в подвійному сліпому клінічному дослідженні, проведеному Müller-Bühl і співавт. оцінили ефективність і безпеку внутрішньоартеріального введення Актовегіну та показали збільшення ICD на 49% (зі 112 до 162 м) й ACD на 59% (зі 171 до 266 м) [5].

Утім, кількість рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень Актовегіну за участю пацієнтів із ЗПА стадії ІІв за Фонтейном обмежена. Тому було вирішено провести міжнародне рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження APOLLO, спрямоване на вивчення ефективності та безпеки Актовегіну для лікування пацієнтів із ЗПА ІІв стадії за Фонтейном. Крім того, в цьому дослідженні встановлено тривале збереження ефектів Актовегіну до 12 тижнів після припинення лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

APOLLO – багатоцентрове рандомізоване паралельногрупове подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження фази ІІв, що було зареєстровано на ClinicalTrials.gov під номером NCT03469349 і схвалено національними комітетами з етики країн-учасниць відповідно до Гельсінської декларації. Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні. Дослідження складалося з 1-2-тижневого періоду скринінгу й рандомізації, 12-тижневого періоду лікування та 12-тижневого періоду спостереження. Загальна тривалість дослідження становила 25-26 тиж.

У дослідження було включено 366 пацієнтів із переміжною кульгавістю, спричиненою ЗПА, з 19 медичних центрів. Демографічні та інші ключові характеристики пацієнтів були збіжними між групами. До випробування долучали осіб із симптомами переміжної кульгавості, які виникли більш ніж за 6 міс до скринінгу, та показником ICD менш як 200 м. Діагноз мав бути підтверджений дуплексним скануванням судин і тредміл-тестом. Для виключення інших причин порушення ходьби використовували доплерівський кістково-плечовий індекс (КПІ) $\leq 0,9$. Лікування кульгавості до включення пацієнтів у дослідження було подібним в обох групах і здійснювалося згідно з відповідними клінічними рекомендаціями. Одночасне застосування таких препаратів було заборонено до та протягом усього дослідження: простагландини, нестероїдні протизапальні засоби тривало, екстракт гінкго білоба, L-лізину ацетат, нікотина кислота, сулодексид, солкосерил, ангіогенні фактори росту, цилостазол, L-карнітин, нафтидрофурил, пен-токсифілін, вінкамін і препарати, що містять L-аргінін.

Також у дослідження не включали пацієнтів із ЗПА ІІІ або ІV стадії за Фонтейном; доведеною ЗПА неатеросклеротичного генезу; значною варіабельністю ACD (понад 25%) за результатами тестування на біговій доріжці протягом періоду скринінгу; осіб із реконструктивними втручаннями на артеріях нижніх кінцівок або після симпатектомії, яка була проведена протягом 3 міс до скринінгу; перенесеним інфарктом міокарда чи після великої кардіологічної операції протягом 3 міс до скринінгу; цукровим діабетом, застійною серцевою недостатністю й іншими захворюваннями, які здатні значно обмежити фізичну спроможність.

Пацієнти були рандомізовані у дві групи у співвідношенні 1:1 для отримання Актовегіну або плацебо. Дослідники, персонал клінічних центрів, залучений до догляду за пацієнтами або клінічних обстежень, статистична команда, команда керування даними, дослідницькі групи спонсорів і контрактних організацій (за винятком незасліпленого монітора дослідження з команди спонсора), а також пацієнти були засліплені щодо типу терапії до блокування бази даних. Персонал аптеки (медсестра, провізор) не був засліплений. Усі пакети й інфузійні системи були закриті, при цьому герметична упаковка не допускала несанкціонованого відкриття. Списки рандомізації були безпечно збережені таким чином, щоб доступ був обмежений лише для авторизованих осіб.

Період лікування передбачав 2 тиж щоденного внутрішньовенного введення Актовегіну 1200 мг або плацебо, потім 10-тижневий курс перорального прийому Актовегіну 1200 мг/добу (дві таблетки по 200 мг тричі на день) або плацебо, після чого був 12-тижневий період спостереження без терапії.

Первинною кінцевою точкою була відносна зміна ICD від базового рівня до 12-го тижня лікування. Дистанцію ходьби вимірювали за допомогою протоколу постійного робочого навантаження (постійна швидкість 3,0 км/год і 10% нахилу на біговій доріжці). Вторинні кінцеві точки включали: 1) відносну зміну ICD від вихідного рівня до 2-го та 24-го тижнів після рандомізації; 2) відносну зміну ACD від вихідного рівня до 2-го, 12-го та 24-го тижнів; 3) частку пацієнтів із болем у спокої через 12 і 24 тиж; 4) частку пацієнтів із процедурами ревааскуляризації до 24-го тижня; 5) зміну показника якості життя SF-36 порівняно з початковим рівнем через 12 і 24 тиж. У цьому дослідженні не оцінювали динаміку КПІ або перфузії нижніх кінцівок, віддаючи перевагу тесту на біговій доріжці, через те що дослідження лише гемодинамічних параметрів не завжди чітко відображає функціональний стан пацієнтів із ЗПА.

Розмір вибірки визначали з урахуванням 85% стандартного відхилення відсоткової зміни ICD порівняно з вихідним рівнем і 20% раннього виключення з дослідження, використовуючи двовибірковий t-критерій. Були проаналізовані первинні та вторинні результати в рандомізованих пацієнтів, які отримали ≥ 1 дозу досліджуваного препарату. Відсоток зміни ICD порівняно з базовим рівнем та зміни в оцінці опитувальника SF-36 порівняно з базовим рівнем визначали за допомогою коваріаційного аналізу (ANCOVA) у змішаній моделі повторних вимірювань (MMRM).

РЕЗУЛЬТАТИ

Завершив дослідження 351 пацієнт (95,9%). Достроково участь у дослідженні припинили 5 (2,7%) пацієнтів у групі плацебо та 10 (5,4%) пацієнтів у групі Актовегіну.

Первинна кінцева точка

Було продемонстровано статистично значущу перевагу Актовегіну над плацебо щодо первинної кінцевої точки. Зокрема,

різниця між групами стосовно відносної зміни ICD через 12 тиж після початку лікування становила 29,19% на користь Актовегіну (95% довірчий інтервал (ДІ) 9,35-49,02; $p=0,0041$) (рис. 1).

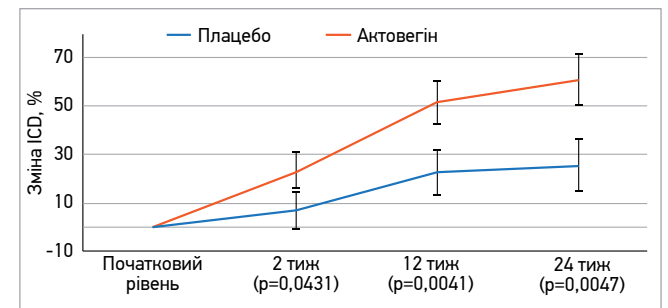


Рис. 1. Відносна зміна ICD від початкового рівня

Вторинні кінцеві точки

Статистично значуща перевага Актовегіну над плацебо була продемонстрована також для переважної більшості вторинних кінцевих точок. Різниця між групами щодо відносної зміни ICD на 2-му тижні після рандомізації становила 15,86% на користь Актовегіну (95% ДІ 0,49-31,24; $p=0,0431$), на 24-му тижні – 35,51% (95% ДІ 10,96-60,05; $p=0,0047$). Різниця між групами щодо абсолютної зміни ICD на 2-му тижні становила 21,67 м на користь Актовегіну (95% ДІ 1,42-41,92; $p=0,0360$), на 12-му тижні – 35,60 м (95% ДІ 15,03-56,16; $p=0,0007$), через 24 тиж – 41,22 м (95% ДІ 16,77-65,66; $p=0,0010$) (рис. 2).

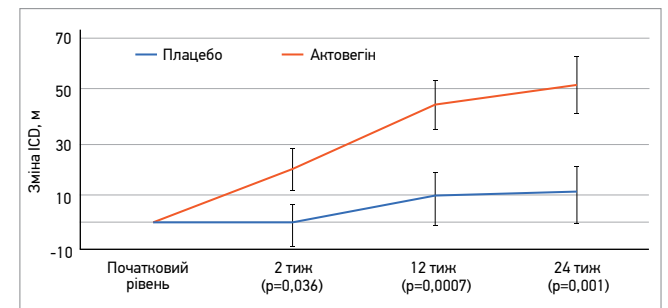


Рис. 2. Абсолютна зміна ICD від початкового рівня

Різниця між групами щодо відносної зміни ACD на 2-му тижні після рандомізації становила 19,21% на користь Актовегіну (95% ДІ 1,44-36,97; $p=0,0342$), на 12-му тижні – 31,93% (95% ДІ 11,87-51,98; $p=0,0019$), на 24-му тижні – 36,47% (95% ДІ 10,07-62,88; $p=0,0069$). Різниця між групами щодо абсолютної зміни ACD на 2-му тижні становила 30,22 м на користь Актовегіну (95% ДІ 4,25-56,18; $p=0,0227$), через 12 тиж – 46,54 м (95% ДІ 19,86-73,21; $p=0,0007$), на 24-му тижні – 50,92 м (95% ДІ 18,35-83,49; $p=0,0023$) (рис. 3).

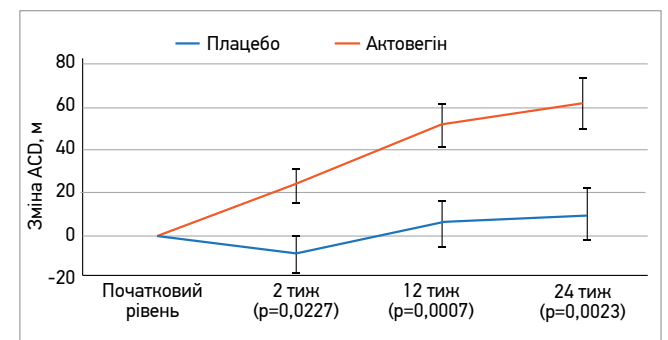


Рис. 3. Абсолютна зміна ACD від початкового рівня

Біль у стані спокою через 12 тиж після рандомізації не відзначав жоден пацієнт у групі плацебо та 1 хворий (0,6%) у групі Актовегіну, через 24 тиж – 2 (1,1%) та 1 хворий (0,6%) відповідно. Не було отримано статистично значущих відмінностей між групою плацебо й Актовегіну щодо частки пацієнтів, які мали біль у стані спокою через 12 і 24 тиж після рандомізації ($p=0,9592$ та $p=0,5823$ відповідно). Також не було статистично значущої різниці щодо кількості пацієнтів, які потребували ревааскуляризації на 24-му тижні ($p=0,9424$).

Статистично значуща перевага Актовегіну над плацебо щодо покращення якості життя була продемонстрована на 24-му тижні після рандомізації. Різниця в зміні показника SF-36 Mental Health становила 2,28 бала на користь Актовегіну (95% ДІ 0,88-3,68; $p=0,0015$).

Безпека

У групі плацебо спостерігалось менше небажаних явищ (НЯ) порівняно з групою Актовегіну (12,1 та 15,2% пацієнтів відповідно), але відмінності між групами були незначними. Найпоширенішим НЯ в обох групах був назофарингіт. Жодні НЯ не були пов'язані з досліджуваними препаратами. Під час випробування не було смертельних випадків через НЯ. Загалом 12-тижневий курс Актовегіну з початковим внутрішньовенним уведенням і подальшим переходом на пероральний прийом мав прийнятний профіль безпеки та переносимості.

ОБГОВОРЕННЯ

Це дослідження стало першим масштабним рандомізованим плацебо-контрольованим дослідженням внутрішньовенного та перорального застосування Актовегіну в пацієнтів із ЗПА ІІВ стадії за Фонтейном із 12-тижневим періодом спостереження після 12 тижнів лікування. У цьому дослідженні оцінювався вплив терапії Актовегіном на ключові параметри, пов'язані із ЗПА (ICD, ACD), а також на якість життя пацієнтів. Результати продемонстрували ефективність і безпеку 12-тижневого лікування Актовегіном, який спочатку вводили внутрішньовенно (2 тижні в дозі 1200 мг/добу), а потім перорально (10 тижнів у дозі 1200 мг/добу) у пацієнтів із ЗПА ІІВ стадії за Фонтейном. Його результати узгоджуються з даними попередніх клінічних досліджень Актовегіну в цій категорії хворих, що продемонстрували істотне збільшення ICD після курсу лікування [5]. Значне покращення цього параметра можна пов'язати з унікальними механізмами дії Актовегіну [3, 4].

Як корелюють отримані для Актовегіну дані з результатами досліджень інших препаратів для лікування переміжної кульгавості? На жаль, є дуже мало досліджень, які прямо порівнювали б ефективність Актовегіну й інших лікарських засобів за цієї патології. Uchkin і співавт. (2014) дослідили ефективність 10-денного курсу внутрішньовенного Актовегіну в дозі 1000 мг/добу та декстранів

із пентоксифіліном у дозі 100 мг/добу. Хоча збільшення ICD у групі Актовегіну порівняно з контрольною групою не було статистично значущим ($p=0,068$), у пацієнтів, які отримували Актовегін, спостерігалось підвищення амплітуди м'язового тону прекапілярних артерій на 56% ($p=0,006$), що свідчило про відкриття прекапілярних артерій, сфінктерів капілярів і підвищення максимального рівня перфузії ($p=0,006$) [7].

У дослідженні Dawson і співавт. 698 пацієнтів були рандомізовані для лікування цилостазолом (100 мг двічі на день перорально), пентоксифіліном (400 мг тричі на день перорально) або плацебо. Після 24 тижнів лікування медіана ACD зросла в середньому на 107 м (54%) у групі цилостазолу та на 64 м (30%) у групі пентоксифіліну порівняно з вихідним рівнем ($p<0,001$). Поліпшення в групі пентоксифіліну було подібним до того, що спостерігалось в групі плацебо (65 м; 34%).

Побічні ефекти, включаючи головний біль, серцебиття / серцеву недостатність і діарею, частіше виникали в пацієнтів, які отримували цилостазол, хоча частота дострокового скасування препарату була подібною в групах цилостазолу (16%) і пентоксифіліну (19%) [8]. Розглянувши в цій статті дослідження на 24-му тижні продемонструвало різницю між групою Актовегіну та плацебо за показниками ICD у 41,22 м ($p=0,0010$) і ACD у 50,92 м ($p=0,0023$). Це дещо менше, ніж різниця між цилостазолом і плацебо, але лікування Актовегіном не обмежувалося в пацієнтів із серцевою патологією та було пов'язане з меншою кількістю побічних ефектів [9].

Нафтидрофурил широко використовується для лікування переміжної кульгавості в Європі. Метааналіз Girolami та співавт. показав збільшення ICD на 58,6 м після курсу нафтидрофурилу порівняно з плацебо [10]. Однак інші дослідження не показали статистично значущих відмінностей між групами нафтидрофурилу та плацебо щодо збільшення ICD [11].

Одним з обмежень в описаному в цій статті дослідженні була відсутність використання дозованої ходьби під наглядом, адже автори хотіли оцінити ефекти Актовегіну без додаткового втручання. Варто визнати, що дозована ходьба під наглядом є ефективним і корисним допоміжним методом у разі переміжної кульгавості [12], хоча в багатьох випадках прихильність до таких програм у пацієнтів є дуже низькою.

Результати цього дослідження демонструють, що ефект Актовегіну зберігається протягом 12 тижнів після 12-тижневого періоду лікування, а максимальне відсоткове збільшення ACD розвивається через 24 тижні від початку лікування Актовегіном. Отримані дані підтверджують результати більш раннього

дослідження з вивчення ефективності безпеки нового режиму дозування Актовегіну порівняно з поточним стандартом лікування ЗПА, в якому було продемонстровано збереження терапевтичного ефекту Актовегіну протягом 8 тижнів після 4-тижневого курсу терапії у пацієнтів із ЗПА ІІВ стадії за Фонтейном.

Не було виявлено статистично значущих відмінностей між групами плацебо й Актовегіну щодо частки пацієнтів, які мали біль у стані спокою через 12 і 24 тижнів після рандомізації, та частки пацієнтів, яким проводили процедури реваасуляризації за 24 тиж. Однак слід зауважити, що в цьому дослідженні була дуже низька загальна частка пацієнтів, які повідомили про біль у стані спокою та потребували процедури реваасуляризації.

ВИСНОВКИ

- Лікування Актовегіном, який вводили внутрішньовенно протягом 2 тиж (1200 мг/добу) з подальшим пероральним прийомом протягом 10 тиж (1200 мг/добу), в пацієнтів із ЗПА стадії ІІВ за Фонтейном істотно перевершувало плацебо щодо збільшення ICD та ACD через 2, 12 і 24 тиж від початку лікування.
- Терапевтичний ефект препарату Актовегін зберігався не менш як 3 міс після припинення лікування.
- Актовегін перевершував плацебо щодо покращення якості життя за шкалою психічного здоров'я SF-36 через 24 тиж від початку терапії.
- Це дослідження показало, що Актовегін має прийнятний профіль безпеки та переносимості.

За матеріалами: Suchkov I.A. et al. Efficacy and safety of Actovegin in the treatment of intermittent claudication: results of an international, multicenter, placebo-controlled, randomized, phase IIIb clinical trial (APOLLO). *Int. Angiol.* 2022; 41: 405-12.

Список літератури знаходиться в редакції.
За підтримки ТОВ «Такіда Україна».
VV-MEDMAT-80037

Підготував **В'ячеслав Килимчук**



ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

«Спливаючі» електронні датчики можуть виявляти неправильну поведінку окремих серцевих клітин

Інженери Каліфорнійського університету в Сан-Дієго (США) розробили новий потужний інструмент, який безпосередньо вимірює рух і швидкість електричних сигналів усередині серцевих клітин, використовуючи крихітні «спливаючі» датчики (por-up), котрі проникають у клітини, не пошкоджуючи їх.

Вивчення того, як електричний сигнал поширюється між різними клітинами, важливе для розуміння механізмів функціонування клітин і діагностики захворювань. Відтак, пристрій можна використовувати для отримання детальнішої інформації про серцеву патологію. Наприклад, нерівномірність електричного сигналу може бути ознакою аритмії. Якщо сигнал не може правильно поширюватися від однієї частини серця до іншої, це означає, що частина органа не може прийняти сигнал, а отже, повноцінно скорочуватися.

Пристрій складається з тривимірного масиву мікроскопічних польових транзисторів, які мають форму загострених наконечників, котрі проникають крізь клітинні мембрани, не пошкоджуючи їх. Ці транзистори є досить чутливими, щоб виявляти електричні сигнали (навіть дуже слабкі) безпосередньо всередині клітин. Щоб польові транзистори не сприймалися організмом як стороння речовина та могли залишатися всередині клітин протягом тривалого часу, їх покривають фосфоліпідним бішаром. Команда спочатку виготовила польові транзистори у вигляді двомірних форм, а потім прикріпила окремі точки цих форм до попередньо розтягнутого листа еластомеру. Після цього дослідники послабили лист еластомеру, внаслідок чого пристрій зігнувся, а польові транзистори склалися в тривимірну структуру, що дозволило їм проникати всередину клітин. За словами розробників, це як «спливаюча» книга – вона починається як 2D-структура, а із силою стискання спливає на деяких ділянках і стає 3D-структурою.

«За допомогою цього пристрою ми можемо збільшувати масштаб до клітинного рівня та отримувати зображення того, що відбувається в серці, з дуже високою роздільною здатністю. Ми можемо бачити, які клітини працюють зі збоjami, які ділянки не синхронізовані з іншими, і точно визначити, де сигнал слабкий», – зазначив Шен Сюй, професор нанотехнологій Каліфорнійського університету в Сан-Дієго.

На думку розробників, ця інформація може бути використана для встановлення більш точних діагнозів. Пристрій також буде корисним для вивчення електричної активності всередині нейронів, цей напрям команда планує розробляти в майбутньому.

Джерело: <https://www.sciencedaily.com/releases/2021/12/211223113054.htm>

За матеріалами спеціалізованого медичного порталу Health-ua.com
<https://health-ua.com>

Око дає ключ до ранньої діагностики підступних судинних захворювань

Спеціальне програмне забезпечення, яке розробили вчені з Боннського університету (Німеччина), може допомогти виявляти судинні зміни в пацієнтів із захворюванням периферичних артерій, у тому числі на ранніх стадіях.

Міждисциплінарний проект кафедри інформатики Боннського університету і кафедри офтальмології та кардіологічного центру Університетської клініки Бонна присвячено ранній діагностиці атеросклерозу за допомогою алгоритму, котрий використовує фотографічні зображення ока – органа, зазвичай не пов'язаного із захворюванням периферичних артерій.

Поети вважають очі дзеркалом душі, але більш прозаїчно їх можна назвати й вікнами до наших судин. Очне дно дуже добре кровопостачається: це необхідно для того, щоб понад 100 млн фоторецепторів сітківки та пов'язаних із ними нервових клітин могли виконувати свою роботу.

Для виявлення ранніх судинних змін вчені використовували зображення для обробки нейронною мережею, тобто програмним забезпеченням, робота якого змодельована за прикладом людського мозку. Якщо така нейронна мережа навчається на фотографіях, зміст яких відомий комп'ютеру, згодом вона зможе розпізнавати сенс нових фотографій, які раніше не вивчала. Тому дослідники спочатку провели попереднє тренування з іншим захворюванням, яке уражає судини ока, використовуючи 80 тис. зображень.

«Навчена» нейронна мережа з дивовижною точністю «діагностувала», які знімки вона бачить – фотографії очей пацієнта із захворюванням периферичних артерій чи зображення очей здорової людини. «Було вірно ідентифіковано 80% осіб із захворюваннями периферичних артерій. Це гарний показник, оскільки навіть досвідчені офтальмологи не можуть виявити захворювання периферичних артерій на зображеннях очного дна», – зазначають дослідники.

У ході подальших аналізів вчені змогли показати, що під час оцінки нейронна мережа приділяє особливу увагу великим судинам у задній частині ока. Однак для досягнення найкращого можливого результату метод потребує цифрових зображень із досить високою роздільною здатністю. Тож дослідники сподіваються покращити продуктивність свого методу в майбутньому. Для цього вони планують співпрацювати із центрами офтальмології та судинної медицини по всьому світу, які нададуть додаткові зображення очного дна. Довгострокова мета полягає в тому, щоб розробити простий, швидкий і надійний метод діагностики, котрий не потребує супутніх процедур, таких як введення очних крапель.

Джерело: <https://www.sciencedaily.com/releases/2022/02/220211102610.htm>