

Программа ОРИГИНАЛ: предпосылки и дизайн

Ю.А. Карпов

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития. Москва, Россия

ORIGINAL Programme: study background and design

Yu.A. Karpov

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Представлен дизайн программы **ОРИГИНАЛ** (Оценка эффективности перевода с Индапамидов Генериков на Арифон ретард у пациентов с артериальной гипертензией), в которой планируется оценить снижающий эффект на артериальное давление (АД) при переводе на оригинальный препарат индапамида ретард больных с различной степенью тяжести течения артериальной гипертензии (АГ), ранее лечившихся генерическим индапамидом в моно- или комбинированной терапии, но без необходимого контроля за АД. Программа проспективная, многоцентровая, открытая, не сравнительная; в ней примут участие 328 терапевтов и кардиологов из поликлиник 56 городов России. Всего предполагается включить 1372 больных АГ; продолжительность лечения и наблюдения 3 мес. Цель — продемонстрировать преимущества оригинального препарата индапамида ретард по отношению к генерикам индапамида в достижении контроля за уровнем АД в сочетании с хорошей переносимостью.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, контроль артериального давления, антигипертензивная терапия, индапамид ретард, генерики.

The paper presents the design of the ORIGINAL Programme (substituting indapamide generics with arifon retard in patients with arterial hypertension), evaluating blood pressure (BP) reduction in arterial hypertension (AH) patients starting the treatment with original indapamide retard and previously receiving mono- or combined therapy with indapamide generics, without adequate BP control. This prospective, multi-centre, open, non-comparative programme will involve 328 out-patient internists and cardiologists from 56 Russian cities. In total, 1372 patients will be treated and followed up for 3 months. The aim of the programme is to demonstrate the benefits of original indapamide, comparing to indapamide retard generics, in terms of BP control and safety.

Key words: Arterial hypertension, blood pressure control, antihypertensive therapy, indapamide retard, generics.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных независимых факторов риска развития инсульта (МИ) и ишемической болезни сердца (ИБС), а также сердечно-сосудистых осложнений (ССО) — инфаркта миокарда (ИМ) и сердечной недостаточности (СН) [1,2]. Результаты клинических исследований подчеркивают важность достижения целевых уровней артериального давления (АД) у больных АГ. Диуретики (Д) наряду с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонистами кальция (АК), антагонистами рецепторов ангиотензина (АРА) и β-адреноблокаторами (β-АБ) являются препаратами первого ряда для контроля АД у больных АГ [1,2]. В США в соответствии с действующими рекомендациями Д используются как стартовая терапия в случае неосложненной АГ [3].

К Д, которые применяются для регулярного лечения АГ, относятся гидрохлортиазид (Гхтз), хлорталидон, бендрофлуметиазид, индапамид и др. [4,5]. В последние годы появился целый ряд публикаций, ставящих под сомнение эффективность Гхтз не только в плане снижения риска развития осложнений АГ, но даже антигипертензивной активности [6,7]. Гхтз при монотерапии в дозах 12,5–25 мг/сут по данным мета-анализа исследований, представленного в июне 2009г на Европейском конгрессе по АГ [8], явно уступал препаратам других антигипертензивных классов в снижении АД по результатам суточного мониторирования (СМ) (таблица 1). Д критикуют за негативные метаболические эффекты, что выражается в более высокой вероятности развития сахарного диабета 2 типа (СД-2) по сравнению с другими препаратами [9].

© Карпов Ю.А., 2009
e-mail: yuri_karpov@inbox.ru
karpov.cardio@mtu-net.ru
Тел.: 999-82-26

Недавно появился новый документ Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ), где обозначены наиболее важные проблемы и вопросы, на которые необходимо найти ответы в новых рекомендациях по лечению АГ через 2-3 года [10]. В этом документе указывается, что ведущая роль Д в антигипертензивной терапии (АГТ), которая была определена для этих препаратов в 7 докладе JNC (США) в 2003г [1] является объектом продолжающихся дебатов. Дело в том, что в мета-анализы, данные которых вызвали сомнения в эффективности β-АБ, включены клинические исследования с применением одновременно и Д. Это делает достаточно трудным разграничение между эффективностью и безопасностью этих двух классов антигипертензивных препаратов (АГП). В то же время Д выглядят еще более диabetогенными, чем β-АБ. Д мало изучены с точки зрения органопroteкции, а в нескольких исследованиях оказывались неизменно хуже, чем препараты сравнения АК и ИАПФ. В крупных исследованиях у больных АГ при изучении переносимости лечения и приверженности АГТ, Д наряду с β-АБ давали худшие результаты по сравнению с другими классами препаратов. Новые сомнения в эффективности Д, теперь уже как самого лучшего компонента комбинированной терапии, появились после завершения исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [11]. Указанные вопросы сейчас активно обсуждаются специалистами, мнения которых по дальнейшей судьбе этого класса и месте в лечении АГ подчас диаметрально противоположные.

Единственный представитель группы Д, который вне критики, это индапамид, который > 20 лет используется для лечения АГ. Препарат отличается высокая антигипертензивная эффективность, большая метаболическая нейтральность в сравнении с другими Д и, самое главное, доказательства органопroteкции и благоприятного влияния на прогноз у больных АГ [12].

Основные исследования по оценке эффективности индапамида ретард

По данным исследования X-CELLENT (The Natrilix SR versus Candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients study) с участием 1758 больных АГ, в т.ч. с изолированной систолической АГ (ИСАГ), индапамид ретард обеспечивал такое же снижение АД, как амлодипин в дозе 5 мг и кандесартан в дозе 8 мг [13]. Однако в группе (гр.) больных ИСАГ, получавших индапамид, лучше контролировалось систолическое АД (САД) в течение суток по сравнению с гр. амлодипина. Препарат также оказывает более благоприятное влияние на величину пульсового АД (ПАД) по сравнению с амлодипином и кандесартаном.

В России было проведено 4 крупномасштабных, многоцентровых исследования по оценке антигипертензивной эффективности и безопасности индапамида

ретард в моно- и комбинированной терапии АГ в различных клинических ситуациях. В исследовании МИНОТАВР (пациенты с Метаболическим сИНдрОмом — эффекТивность и переносимость Арифона ретард В лечении аРтериальной гипертензии) (619 больных АГ в сочетании с метаболическим синдромом) снижение САД и диастолического АД (ДАД) в результате 12-недельной терапии индапамидом ретард составило 21 и 13 мм рт.ст. с нормализацией у 62% больных, а через 12 мес. — 22 и 14 мм рт.ст., соответственно, с нормализацией у 70% больных [14]. Индапамид ретард в исследовании АРГУС (Улучшение выявления, оценки и лечения аРтериальной Гипертензии у пациентов Старше 55 лет) (1121 больной АГ > 55 лет) за 3 мес. терапии снизил САД на 33 мм рт.ст. или на 20% и ДАД на 11 мм рт.ст. или на 13% от исходного уровня [15]. В практической части исследования АРГУС-2 изучалась эффективность индапамида ретард в моно- и комбинированной терапии для достижения целевого уровня АД [16]. Были включены 1438 больных АГ с высоким и очень высоким риском, с анамнезом трудноконтролируемой гипертензии: 477 больных с ИСАГ, 239 больных СД-2, 743 больных с метаболическим синдромом (МС), 82 пациента с хронической нефропатией. Замена ранее неэффективной монотерапии на индапамид ретард или его присоединение к проводимой ранее неэффективной терапии обеспечивало достижение целевого уровня у 87% больных к 3 мес. В исследовании АФИНА (АриФон ретард в лечеНИи женщиН с Артериальной гипертензией) участвовали 2862 женщины с неконтролируемой АГ, половине из которых к лечению был добавлен индапамид ретард, а у второй половины по решению врача была изменена терапия [17]. Добавление Д к терапии пациенткам с неконтролируемым АД приводило к достоверно более выраженному снижению САД и ДАД на 8 и 4 мм рт.ст., соответственно, по сравнению с гр. произвольного изменения терапии. Целевой уровень АД в гр. индапамида ретард достигали в 1,5 раза чаще, чем в гр. произвольного изменения терапии. Во всех проведенных исследованиях были продемонстрированы хорошие переносимость и безопасность индапамида ретард.

В исследовании NESTOR (NatriliX SR versus Enalapril Study in hypertensive Type 2 diabetics with microalbuminuria) у 570 больных АГ в сочетании с СД-2 сравнили антигипертензивную эффективность и влияние на микроальбуминурию (МАУ) при лечении индапамидом ретард 1,5 мг и эналаприлом 10 мг в течение 1 года [18]. Индапамид ретард более эффективно снижал САД по сравнению с эналаприлом. Препарат не уступал по эффективности снижения МАУ эналаприлу. Была доказана возможность безопасного применения индапамида ретард при такой патологии. В исследовании LIVE (Left ventricular hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril) изучалось влияние индапамида ретарда 1,5 мг vs эналаприла 20 мг на гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) у больных АГ [19]. В исследование были включены > 400 больных АГ с ГЛЖ; наблюдение и лечение

Таблица 1

Мета-анализ АГТ: снижение среднего АД по данным СМАД у больных АГ на фоне монотерапии Гхтз и другими классами препаратов [8]

Класс препаратов	Снижение САД мм рт.ст.	Снижение ДАД мм рт.ст.
Гхтз	7,5	4,6
ИАПФ	12,9	7,6
АРА	13,3	7,8
β-АБ	11,2	8,5
АК	11,0	8,1

продолжались 48 нед. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определяли с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) сердца, которое выполняли не менее 4 раз. Особенностью исследования был централизованный анализ эхокардиограмм (ЭхоКГ) независимыми экспертами по результатам записей на кассетах, которые отсылались из всех центров 8 Европейских стран-участниц. В результате было показано, что у больных, получавших индапамид ретард 1,5 мг, индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) достоверно снизился значительно больше по сравнению с эналаприлом ($-4,3 \text{ г/м}^2$, $p=0,049$), несмотря на то, что антигипертензивный эффект был одинаковым в обеих гр. (рисунок 1). Таким образом, индапамид ретард оказался более эффективным в уменьшении ММЛЖ, чем эналаприл у больных АГ с ГЛЖ.

В недавно завершившемся исследовании HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) с участием 3845 больных АГ > 80 лет (средний возраст 83,5), критерий включения — АД > 160 мм рт.ст., целевой уровень АД < 150/90 мм рт.ст.), было показано, что индапамид ретард в сравнении с плацебо достоверно снижает риск развития смерти от всех причин (ОС) на 21%. Отмечено достоверное снижение риска развития МИ, смерти от сердечно-сосудистых причин и СН. Длительность исследования составила 1,8 года (исследование было закончено досрочно из-за положительных эффектов индапамида ретард на прогноз). Лечение индапамидом ретард хорошо переносилось, причем частота нежелательных явлений была выше в гр. плацебо [20]. Результаты этого исследования подтверждают необхо-

димость снижения повышенного АД у больных > 80 лет с помощью индапамида с контролируемым высвобождением в монотерапии или в комбинации с периндоприлом.

Важнейшее свойство Д — усиление антигипертензивного действия в комбинированной терапии, особенно с препаратами, ингибирующими активность ренин-ангиотензиновой системы. Индапамид назначался дополнительно к периндоприлу или использовался в составе низкодозовой фиксированной комбинации с периндоприлом в нескольких крупных исследованиях для усиления АД-снижающего эффекта. В исследовании PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) было показано, что применение периндоприла, особенно в комбинации с индапамидом, у больных после перенесенного МИ или транзиторной ишемической атаки на 28% уменьшает риск развития нового церебрального эпизода и почти на четверть риск ССО [21].

Большую практическую ценность более интенсивного контроля за уровнем АД у больных СД-2 показали результаты недавно завершившегося, крупнейшего, международного исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease; Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation) [17]. В исследование были включены 11140 больных СД-2 и высоким риском ССО, причем участвовали больные как с АГ, так и без нее [22]. В результате дополнительного снижения АД на фоне фиксированной комбинации периндоприла и индапамида относительный риск развития главных макрососудистых и микрососудистых событий (первичная

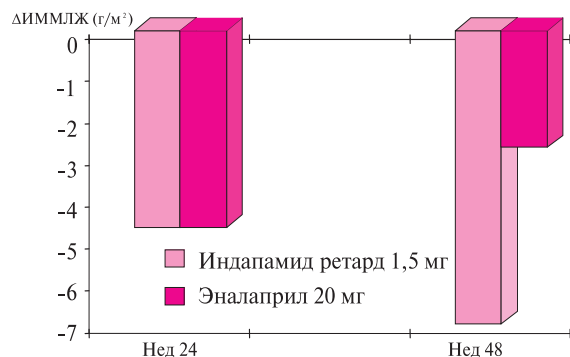


Рис. 1 Исследование LIVE: уменьшение ММЛЖ у больных АГ на монотерапии в течение 1 года [19].

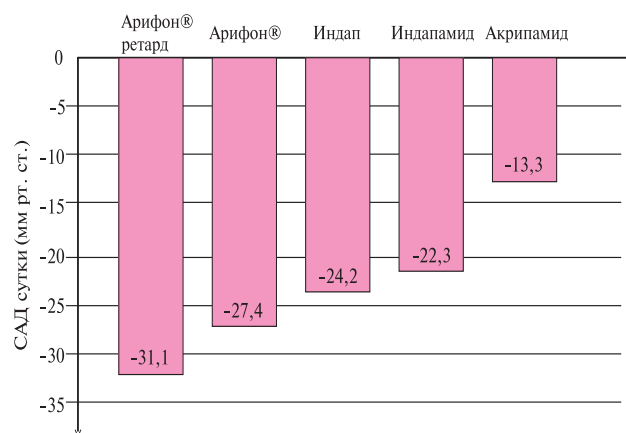


Рис. 2 Влияние изученных индапамидов на уровень САД по данным СМАД [23].

Таблица 2

Влияние изученных индапамидов на ГЛЖ у больных ИСАГ [23]

Название препарата	ИММЛЖ (%)	ТЗСЛЖ (%)
Арифон® ретард	- 17,3	- 8
Арифон®	- 13,4	- 5,7
Индап	- 6,5	- 3,9
Индапамид	- 4,5	- 1,9
Акрипамид	Достоверно не влиял	Достоверно не влиял

Примечание: ТЗСЛЖ - толщина задней стенки ЛЖ.

конечная точка) достоверно уменьшился на 9% ($p=0,04$); риск смерти от сердечно-сосудистых причин на 18% ($p=0,03$); риск ОС на 14% ($p=0,03$); коронарных осложнений на 14% ($p=0,02$) и почечных осложнений на 21% ($p<0,0001$). В этом исследовании были получены новые доказательства того, что дополнительное снижение АД у больных СД-2 значительно уменьшает риск развития основных сердечно-сосудистых событий и сокращает смертность.

Предпосылки к проведению программы ОРИГИНАЛ

С момента регистрации тиазидоподобного Д (тД) индапамида (Арифон®, Лаборатории Сервье, Франция) в России в начале 90-х годов, препарат занял прочное место среди АГП. С учетом популярности и эффективности препарата после истечения срока действия патента многие российские и иностранные производители вывели на рынок большое число генериков этого препарата. В соответствии с международными рекомендациями научно-исследовательским центром Сервье была разработана новая улучшенная форма препарата — Арифон® ретард 1,5 мг с контролируемым высвобождением действующего вещества, что позволило улучшить суточный профиль контроля АД и увеличить эффективность — > 24 ч, одновременно снизив дозировку до 1,5 мг/сут, значительно уменьшить вероятность развития побочных эффектов. Оригинальный индапамид с контролируемым высвобождением действующего вещества имеет ряд важных преимуществ: высокая АД-снижающая эффективность, доказанная в многочисленных международных и отечественных

исследованиях; способность улучшать прогноз и снижать смертность; качество оригинального препарата с отработанной технологией, проверенное при регистрации в странах с развитой системой требований к лекарственным средствам, что гарантирует высокую эффективность и безопасность.

Сегодня российский фармацевтический рынок сердечно-сосудистых препаратов в значительной части представляет собой рынок генериков. На них часто экстраполируются данные, полученные в ходе клинических исследований с оригинальным препаратом, соответствующие требованиям доказательной медицины. Существующая практика сравнения различных генериков одного препарата по их биоэквивалентности и фармакокинетическим параметрам не дает окончательного ответа об их терапевтической эквивалентности. Недавно было проведено исследование [23] по сравнительной оценке влияния нескольких генериков индапамида и оригинального препарата на суточный профиль АД, переносимость и уровень K^+ , а также на такие показатели как остаточное действие (индекс Т/Р), величина ПАД, ГЛЖ и скорость распространения пульсовой волны (СПВ). В исследование были включены 75 больных (средний возраст 73 года) ИСАГ. В этом рандомизированном, сравнительном, слепом исследовании в параллельных группах изучалось влияние на исследуемые показатели 6-месячной монотерапии Арифоном® ретард в дозе 1,5 мг/сут (Сервье, Франция), Индапамидом (Nemofarm, Югославия), Индапом® (ПРО МЕД. ЦС Прага а.о., Чешская республика) и Акрипамидом (Акрихин, Россия) в дозе 2,5 мг/сут. Между оригинальными и генерическими препаратами индапамида были выявлены существенные различия не только по выраженности антигипертензивного эффекта, но и по влиянию на ПАД, ГЛЖ, СПВ и электролитный баланс у больных ИСАГ пожилого возраста (рисунок 2). Авторы пришли к заключению, что оценка только антигипертензивного эффекта недостаточна для доказательства терапевтической эквивалентности препаратов; необходимы исследования по оценке влияния генериков на субклинические поражения органов мишеней (таблица 2).

В России Д активно используются в клинической практике. Недавно завершившееся фармакоэпидемиологическое исследование ПИФАГОР III (Первое Исследование по Фармакоэпидемиологии Артериальной Гипертензии Ограниченной Россией) было

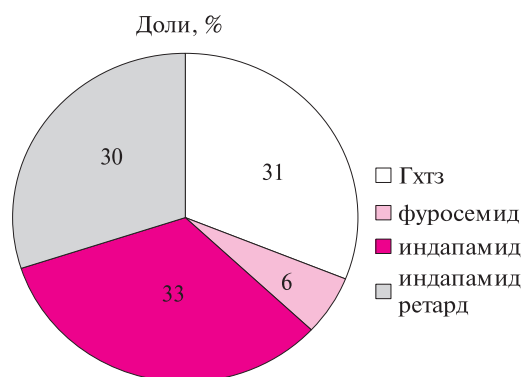


Рис. 3 Структура распределения препаратов класса диуретиков [24].

Таблица 3

График визитов и обследования

Визит	V1	V2	V3	V4
Определение критериев включения/исключения	+			
Информированное согласие	+			
Измерение АД, подсчет ЧСС	+	+	+	+
Фармакоэкономическая оценка АГТ	+			+
Оценка нежелательных явлений		+	+	+
Заполнение опросника по оценке КЖ	+			+
Внесение данных анализов крови, мочи, ЭКГ (если проводились)	+			+
Оценка приверженности лечению	+			+
Перевод с генерического индапамида на Арифон® ретард	+			
Другая коррекция АГТ			+/-	+/-

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений.

посвящено изучению предпочтений практических врачей в выборе АГТ [24]. По результатам опроса врачей (приняли участие 961 врач из 38 регионов страны в течение мая-октября 2008г) АГП, которые назначают пациентам с АГ в реальной практике, представлены 5 основными классами: ИАПФ (25%), β-АБ (23%), Д (22%), АК (18%) и АРА. Класс Д, назначаемых врачами для лечения АГ, в основном представлены двумя: индапамидом в двух лекарственных формах (обычной и ретардной) и Гхтз, доля фуросемида существенно меньше (рисунок 3). В сравнении с данными 2002г отмечается значимое увеличение доли индапамида, особенно за счет ретардной формы, что согласуется с результатами крупных исследований по доказательству ее эффективности и безопасности [25]. Вместе с тем практически треть больных, получающих Д, использует генерические индапамиды.

В этой ситуации было решено организовать программу **ОРИГИНАЛ** (Оценка эффективности перевода с Индапамидов Генериков На Арифон ретард у пациентов с артериальной гипертензией), в ходе которой планируется оценить АД-снижающий эффект перевода на Арифон® ретард больных с различной степенью тяжести течения АГ, лечившихся генерическим индапамидом в моно- или комбинированной терапии, но без необходимого контроля за АД.

Цель программы. Продemonстрировать преимущества оригинального препарата Арифона® ретард по отношению к генерикам индапамида в достижении контроля за уровнем АД в сочетании с хорошей переносимостью.

Тип программы: проспективная, многоцентровая, открытая, не сравнительная.

Участники. В программе примут участие 328 терапевтов и кардиологов поликлиник из 56 городов России (в каждом городе – координатор исследования и 4-12 врачей). Каждый врач включит в программу 4 пациента. В 2 центрах (проф. С.В.Недогода, проф. О.А.Кисляк) будет проведено более детальное обследование 60 больных (анализы крови, СМАД в начале и в конце исследования). Всего предполагается включить в программу 1372

больных АГ. Каждый врач, принимающий участие в исследовании, получит протокол программы и индивидуальные регистрационные карты (ИРК) с информированным согласием на каждого больного, в которые будут вноситься основная информация и динамика изучаемых показателей. Больные будут вести дневники самоконтроля АД.

Критерии включения:

- возраст > 18 лет
- эссенциальная АГ (гипертоническая болезнь)
- САД 140-180 мм рт.ст., ДАД < 110 мм рт.ст. на приеме у врача, несмотря на прием АГП
- прием генерического индапамида в монотерапии или в комбинации с другими АГП
- стабильное течение АГ в последние 3 мес. перед включением в программу
- согласие пациента на участие в программе.

Критерии исключения:

- симптоматическая АГ;
- прием Арифона® или Арифона® ретард в монотерапии или в комбинации с другими препаратами на момент начала программы
- ИМ или нарушение мозгового кровообращения давностью < 3 мес.
- нестабильная стенокардия
- стабильная стенокардия III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов
- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV ФК по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA)
- СД-1, декомпенсация СД-2
- любые тяжелые заболевания с развитием печеночно-почечной недостаточности
- беременность, период лактации.

Методы обследования: АД будет определяться в кабинете врача по методу Короткова в положении больного сидя, через 5 мин отдыха, трижды с расчетом среднего значения, утром через 24 ч после приема Арифона® ретард.

Ход исследования: Врач включает в исследование тех пациентов, которые соответствуют критериям включения, и которым он в рутинной клинической практике в соответствии с инструкцией по применению препарата производит замену генерического инда-

памиды на Арифон® ретард в дозе 1,5 мг (1 таб.) утром в виде монотерапии или дополнительно к другим, ранее принимаемым АГП: ИАПФ, АРА, β -АБ, АК, препараты центрального действия, прием которых рекомендуется продолжать в тех же дозах по ранее действующей схеме.

Продолжительность программы — 3 мес. За это время должно состояться четыре визита пациента к врачу (таблица 3):

Визит 1 (В1) — визит включения с заменой генерика на Арифон® ретард;

В2 — визит через 1 мес терапии;

В3 — визит после 2 мес с коррекцией терапии или присоединением других АГП при недостижении целевого уровня АД;

В4 — заключительный визит через 3 мес.

Сопутствующая терапия

Во время исследования больные будут продолжать получать назначенные ранее АГП (кроме генерического индапамида), доза которых может корректироваться на визите В3 по решению лечащего врача. Лечение другими препаратами, включая антиагреганты, статины, нитраты, противовоспалительные и другие препараты, рекомендуется продолжать в тех же дозах, что и до начала исследования.

Регистрация нежелательных явлений (НЯ)

В ходе исследования на каждом визите пациента врач должен регистрировать все НЯ и проследить их до разрешения/стабилизации состояния или до окончания исследования. НЯ может представлять собой любой неблагоприятный симптом (включая отклонение в значении лабораторного параметра), жалобу или заболевание, время возникновения которого не исключает причинно-следственной связи с применением лекарственного продукта вне зависимости от наличия или отсутствия такой связи.

Все НЯ (серьезные и несерьезные) регистрируются в специальной форме на каждом визите после визита включения. Если НЯ связано с приемом Арифона® ретард (т.е. имеет место нежелательная реакция), врач вносит подробную информацию в «Форму по фармаконадзору» и отправляет ее в течение 24 ч в подразделение по фармаконадзору.

Критерии эффективности

Планируется провести анализ следующих данных:

Динамика САД в мм рт.ст. (В1 — В4)

Динамика ДАД в мм рт.ст. (В1 — В4)

Достижение целевых уровней АД (< 140/90, для больных СД < 130/80)

Число больных, у которых удалось добиться целевого САД (< 140 мм рт.ст., для больных СД < 130 мм рт.ст.)

Число больных, у которых удалось добиться целевого ДАД (< 90 мм рт.ст., для больных СД < 80 мм рт.ст.)

Число больных, отреагировавших на лечение (снижение ДАД, по крайней мере, на 10 мм рт.ст. и/или его нормализация) или снижения САД, по крайней мере, на 20 мм рт.ст. и/или его нормализация во всей выборке больных, получавших монотерапию Арифоном® ретард на протяжении всего исследования и в выборке больных, получавших комбинированную терапию (до В2).

Больными и врачами будет проводиться оценка качества лечения и оценка качества жизни (КЖ) исходно во время визита В1 и в конце исследования во время визита В4. Предполагается определять приверженность терапии; на 2-4 визитах больной должен будет приносить упаковку ранее полученного Арифона® ретард для подсчета принятых таблеток. Оценка переносимости лечения будет заключаться в определении количества всех НЯ и серьезных НЯ в абсолютном и относительном соотношении. Будет дана качественная оценка НЯ.

Статистический анализ

Все параметры будут проанализированы с помощью методов описательной статистики. Для каждого параметра будет указано число больных, среднее значение, стандартная ошибка, минимальное и максимальное значения.

Исходные характеристики будут проанализированы в выборке больных, начавших лечение. При наличии существенных различий между двумя выборками исходные характеристики будут приведены для обеих. Динамика САД и ДАД (и доверительные интервалы — ДИ) будет оцениваться в выборке пациентов, выполнивших протокол. Для анализа данных в случае их нормального распределения будет использован критерий t Стьюдента для парных измерений, а в противном случае — непараметрический критерий Вилкоксона. Будет рассчитан процент больных, у которых нормализовалось АД, а также процент больных, ответивших на лечение (и 95% ДИ). Статистический анализ полученных данных по ИРК будет проводиться в лаборатории биостатистики ГНИЦ профилактической медицины Минздравсоцразвития, Москва (зав.лабораторией Деев А.Д.).

Сроки проведения программы

Октябрь 2009г — период включения пациентов; ноябрь 2009-январь 2010г — период наблюдения; февраль 2010г — сбор ИРК и других материалов исследования; составление базы данных и статистическая обработка; подготовка к публикации и представление полученных результатов.

Спонсором исследования является фармацевтическая компания Сервье (Франция). Разработчик протокола и руководитель проекта профессор Карпов Ю.А., ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития.

Ожидаемые результаты

В ходе реализации программы ОРИГИНАЛ ожидается, что замена генериков индапамида на оригинальный препарат Арифон® ретард у больных АГ с неконтролируемыми цифрами АД будет

способствовать достижению целевого уровня АД. Предполагается, что улучшение контроля за уровнем АД будет способствовать улучшению самочувствия, КЖ, а лекарственная терапия будет хорошо переноситься.

Литература

1. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003; 42: 1206-52.
2. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105-87.
3. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваск тер профил 2008; 6 (Приложение 2).
4. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия. Справочное руководство по диагностике и лечению. Москва 1999: 5-139.
5. Сидоренко Б.А., Минушкина Л.О. Лечение артериальной гипертензии (лекарственная терапия). Руководство по артериальной гипертензии. Media Medica 2005; 581-95.
6. Messerli FH, Bangalore S, Julius S. Risk/benefit assessment of beta-blockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. Circulation 2008; 117: 2706-15.
7. Cutler JA, Davis BR. Thiazide-type diuretics and beta-adrenergic blockers as first-line drug treatments for hypertension. Circulation 2008; 117: 2691-704.
8. Messerli FH, Makani H, Bangalore S, et al. Hydrochlorothiazide is inappropriate for first-line antihypertensive therapy. European Meeting on Hypertension; June 12-16, 2009; Milan, Italy. Abstract LB1.3.
9. Elliot WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of anti-hypertensive drugs: a net work meta-analysis. Lancet 2007; 369: 201-7.
10. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European society of hypertension task force document. J Hypertension 2009; 27: 2121-58.
11. Jamerson KA, Weber MA, Bakris GL, et al on behalf of the ACCOMPLISH investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008; 359: 2417-28.
12. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. Data from three randomized double-blind studies. Drug Safety 2001; 24: 1155-65.
13. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT Study. Am J Hypertens 2006; 19: 8-9.
14. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Окончательные результаты программы МИНОТАВР (пациенты с Метаболическим сИНдромом – эффекТивность и переносимость Арифона ретард в лечении артериальной гипертензии). Cons Med 2006; 8(11): 11-5.
15. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Слизова Л.А., Моисеев В.С. Лечение и обследование пожилых больных с артериальной гипертензией: представление врачей и реальная практика (по данным Российской научно-практической программы АРГУС). Артериал гиперт 2002; 8 (50): 165-8.
16. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевалде С.В. возможности улучшения контроля артериальной гипертензии путем рационального использования диуретиков по результатам Российской научно-практической программы АРГУС-2. Кардиоваск тер профил 2007; 6(3): 61-7.
17. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Лечение женщин с артериальной гипертензией: результаты эпидемиологического исследования АФИНА. Cons Med 2009; 11(1): 21-9.
18. Marre M, Puig JG, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study. J Hypertens 2004; 22: 1613-22.
19. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20. J Hypertens 2000; 18: 1465-75.
20. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. the HYVET Study Group. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. N Engl J Med 2008; 358: 1887-98.
21. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. Lancet 2001; 358: 1033-41.
22. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 828-40.
23. Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Брель У.А. Влияние различных генериков индапамида на суррогатные точки при лечении артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста. Сердце 2007; 6(3): 150-3.
24. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III). Фарматека 2009; 12: 98-103.
25. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Первое Российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертензии. Качеств клин практ 2002; 3: 47-53.

Поступила 17/11-2009