

Вторичная профилактика ССЗ: кардиопротективная медикаментозная терапия

Сравнительное изучение фармакокинетики и биоэквивалентности Агрегаль (ЗАО Оболенское, Россия) и Плавикс (Санофи-Винтроп, Франция).

Протокол: *открытое, сравнительное рандомизированное перекрестное исследование.*

Материал и методы: проводилась оценка биоэквивалентности путем определения концентрации неактивного метаболита клопидогреля в плазме крови добровольцев. Добровольцы удовлетворяли критериям включения, и были в соответствии с планом рандомизации разделены на 2 группы для участия в перекрестном исследовании. Первая группа (гр. А) получала Агрегаль (А), вторая (гр. В) — Плавикс (П) по следующей схеме: утром натощак по 2 таблетки по 75 мг однократно, на 7-й день происходила перемена принимаемого препарата.

В организме человека клопидогрель подвергается биотрансформации в печени с образованием активного метаболита — тиольного производного, содержание которого в крови не достигает уровня, поддающегося определению (менее 0,000025 мкг/мл). Поэтому с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием проводилось измерение уровня основного неактивного метаболита — клопидогрель-кислоты — с оценкой фармакокинетики после однократного приема сравниваемых препаратов клопидогреля.

Результаты. Установлено, что полнота и скорость всасывания клопидогреля из препаратов А и П практически одинаковы. Основные характеристики фармакокинетики обоих препаратов были близки. Характер зависимости “концентрация — время” практически не отличается. Так, среднее значение C_{max} А равно $3,79 \pm 0,77$ мкг/мл, C_{max} препарат П — $3,8 \pm 0,88$ мкг/мл. Среднее значение времени достижения максимальной концентрации в плазме крови у А T_{max} $1,39 \pm 0,37$, T_{max} препарата П — $1,31 \pm 0,35$ ч. Среднее значение площади под фармакокинетической кривой, как и остальные параметры фармакокинетики также были близки. При оценке биодоступности выявлено, что среднее значение биодоступности А по отношению к П составляет $0,998 \pm 0,252$; при этом парный анализ фармакокинетических параметров не выявил статистически значимых различий между препаратами. Не выявлено статистически достоверных различий в процессе всасывания (как по полноте и по скорости всасывания).

Препараты могут считаться биоэквивалентными, так как 90% доверительный интервал для отношения логарифмически преобразованных значений AUC_{0-t} и C_{max} находятся в пределах 0,08–1,25 и не выходят за установленные рамки.

Также по результатам исследования не было обнаружено проявлений нежелательного действия препаратов А и П на состояние добровольцев.

Заключение. Результаты данного исследования показали, что испытуемый препарат Агрегаль (ЗАО Оболенское, Россия) является биоэквивалентным препарату сравнения Плавикс (Санофи-Винтроп, Франция).

Примечание. Препараты: Агрегаль (ЗАО Оболенское, Россия), Плавикс (Санофи-Авентис, Франция).

Сравнительное изучение эффективности, переносимости и безопасности генерического препарата аторвастатина — Атомакс® (ЗАО МАКИЗ-ФАРМА) по сравнению с препаратом Липримар (Пфайзер) во вторичной профилактике у больных ИБС с первичной гиперхолестеринемией.

Протокол: *открытое сравнительное рандомизированное перекрестное исследование.*

Материал и методы: включено 27 пациентов, которые удовлетворяли критериям включения, случайным способом были распределены в 2 группы путем простой рандомизации для участия в перекрестном исследовании без периода “отмывки”. Первая группа (14 больных) получала Липримар в течение первых 6 недель, затем ее переводили на Атомакс®, и, наоборот, вторая группа пациентов (13 человек) в течение первых 6 недель получала Атомакс®, а следующие 6 недель — Липримар. Между группами не было значимых различий по возрасту, полу и исходным параметрам липидов сыворотки крови.

Назначенные ранее липидоснижающие препараты были отменены. Затем в течение 4-х недель включенные в исследование пациенты соблюдали низкохолестериновую диету и принимали только рекомендованные антиангинальные и гипотензивные препараты (если это было необходимо).

После осмотра у всех пациентов были взяты пробы крови для проведения биохимического анализа (определение уровней АСТ, АЛТ, КФК, ЩФ, общего ХС, ТГ и ХС ЛПВП).

Результаты: после назначения препаратов в течение первых 6 недель терапии две пациентки второй группы были исключены из исследования в связи с самостоятельным прекращением терапии. Одна больная прекратила прием препарата в связи с обнаружением у нее опухоли молочной железы, у другой пациентки после 8 дней терапии появились боли в икроножных мышцах, которые прекратились после отмены препарата.

Показатели липидов крови в конце первого периода исследования (6 недель терапии) не имели статистически значимых различий между двумя группами.

По окончании первого периода все пациенты первой группы (n=14) были переведены на Атомакс®, а пациенты второй группы — на Липримар (n=11). Лечение продолжалось в течение последующих 6 недель. Дальнейшего выбывания пациентов не наблюдалось, таким образом, исследование завершили 25 человек. У этих пациентов отмечалась хорошая переносимость препаратов вне зависимости от производителя. Данные исследования демонстрируют отсутствие значимых различий в уровне липидов между сравниваемыми группами по окончании второго периода (и завершения) исследования.

В обеих группах в процессе лечения отмечалось значимое изменение уровней общего ХС и ХС ЛПНП ($p<0,05$). Снижение уровня ХС ЛПНП при приеме Липримар составляло 30–31% от исходного уровня, Атомакс® — 29–30%. Что касается ТГ и ХС ЛПВП, их динамика в обеих группах была статистически недостоверной (данные не показаны).

Заключение. Результаты данного исследования показали, что Атомакс® (генерический аторвастатин ЗАО “МАКИЗ-Фарма”, Россия) в дозе 10 мг, в сравнении с оригинальным препаратом Липримар (“Pfizer”, США) обладал схожей клинической эффективностью и переносимостью.

Публикации: Малышев П.П., Каминная В.И., Кухарчук В.В. Аторвастатин как препарат выбора при лечении выраженных нарушений липидного обмена // Русский медицинский журнал. — 2006 — Том 14., № 20; Малышев П.П., Каминная В.И., Рожкова Т.А., Тутунов В.С., Кухарчук В.В. Сравнительная гиполипидемическая эффективность препаратов аторвастатина Атомакс и Липримар у пациентов с гиперхолестеринемией. // Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. — 2007. — № 3. — С. 2–6.

Примечание. Препараты: Атомакс® (генерический аторвастатин ЗАО “МАКИЗ-Фарма”, Россия); Липримар (“Pfizer”, США)

Открытое рандомизированное сравнительное исследование Бипрола и Конкора в двух параллельных группах пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ) (систолическое АД (САД) 140–179 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) 90–109 мм рт. ст.).

Протокол: *открытое, сравнительное исследование в двух параллельных группах с подбором дозы, рандомизированное (1:1).*

Материал и методы. Оценивали антигипертензивный эффект терапии (16 нед. лечения), основанной на Бипроле (Б), в сравнении с Конкором (К) у пациентов с АГ (n=60) (М — 47% и Ж 53%); ср.возр. $57,6 \pm 12,7$ лет с АГ I–II ст.

Лечение: Начальная доза бисопролола в обеих группах составила 5 мг. При недостаточной эффективности (среднее ДАД ≥ 90 мм рт.ст. при измерении в положении сидя) и отсутствии побочных эффектов через 2 недели от начала терапии (визит 3) доза бисо-

пролола увеличивалась вдвое до 10 мг/сутки. В течение последующего 14-недельного периода лечения доза исследуемых препаратов не изменялась. В том случае, если через 4 недели от начала лечения (визит 4) не происходило достижения целевых цифр АД, к терапии добавлялся гипотиазид в дозе 25 мг/сутки или при наличии у пациента сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе — индапамид.

Результаты: на фоне лечения обоими препаратами бисопролола отмечалось достоверное снижение АД. Б приводил к достоверному снижению как САД, так и ДАД уже через 2 недели лечения (визит 2). К 16 неделе лечения (визит 7), отмечалось снижение САД ($p<0,001$). Сходная динамика была характерна и для показателей АД и ЧСС стоя ($p<0,001$). В группе К также отмечалось статистически значимое снижение САД, ДАД и ЧСС ко 2 неделе лечения, а также к концу исследования снизилось и САД ($p<0,001$), и ДАД ($p<0,001$).

Отрицательный хронотропный эффект — снижение ЧСС — развивался как на фоне применения Б ($p<0,001$), так и на фоне применения К ($p<0,001$).

При проведении сравнительного анализа антигипертензивной эффективности не было выявлено статистически значимых различий по данным САД ($p>0,05$) и ДАД ($p>0,05$), между группами Б и К. Это свидетельствует о сопоставимости антигипертензивного эффекта обоих препаратов бисопролола. Не было выявлено различий и в снижении ЧСС на фоне Б и К ($p>0,05$).

При проведении сравнительного анализа показателей АД (суточного САД, дневных показателей САД, ночного снижения) не было выявлено статистически значимых различий между группами Б и К.

При анализе основных параметров Эхо-КГ (КСР, КДР, ЗСЛЖ, МЖП, ФВ) достоверных различий между группами также получено не было.

Заключение. Как известно, основной целью лечения пациентов с АГ является достижение целевых цифр АД. В исследовании целевых цифр АД (140/90 мм рт.ст.) удалось достичь у 77% пациентов в группе Б и у 76% пациентов (% от пациентов, закончивших лечение) в группе К (различия недостоверны). Оба препарата бисопролола обладают достоверной антигипертензивной активностью и сходным профилем безопасности.

Примечание. Препараты: БИПРОЛ (ЗАО “МАКИЗ-ФАРМА”), КОНКОР (E. Merck, Германия).

Оценка эффективности и безопасности применения нефиксированной комбинации диуретика индапамида и иАПФ эналаприла в комплексном лечении стабильной АГ III степени (ЭПИГРАФ).

Протокол: *открытое, многоцентровое исследование.*

Материал и методы. Включено 550 больных с АГ. Набор пациентов осуществлялся в амбулаторных условиях, в исследовании принимали участие более 30 центров в 17 городах России и 89 врачей.

В зависимости от уровня систолического артериального давления (САД) были сформированы три группы по приему эналаприла (Э.): группа 1 — артериальное давление (АД) 160/170 мм рт.ст. (124 пациента), группа 2 — АД 170/180 мм рт.ст. (328 пациентов) и группа 3 — АД свыше 180 мм рт.ст. (98 пациентов). Средний возраст обследованных составил $55,3 \pm 0,4$ (1892) лет. Среди наблюдавшихся было Ж. — 319 (58%) и М. — 231 (42%). Первичная АГ диагностирована у 352 (63,8%) больных. Исходные цифры АД составили 174,1/100,6 мм рт.ст., при этом АГ II степени имела место у 452 больных (82%), а АГ III степени у 98 (18%) пациентов.

Лечение. Все пациенты после периода отмывки получали 2,5 мг индапамида (И.) в день. Период активной терапии составил 12 недель. Доза Э. могла быть увеличена в любой из групп наблюдения для достижения целевого уровня АД. При недостижении целевых уровней АД (контрольное исследование после четырех недель лечения) доза Э. в каждой из подгрупп могла быть увеличена. 429 (78%) пациентов сохранили назначенные исходно дозы лекарств, а у 121 (22%) потребовалась коррекция доз Э. В первой группе (5 мг Э. плюс 2,5 мг И.) повышение дозы (в среднем по группе на 3,2 мг/сут.) имело место почти у каждого третьего (31%) пациента. Во второй (10 мг Э. плюс 2,5 мг И.) дозировка Э. повысилась в среднем по группе на 3,3 мг/сут. у каждого пятого (21%). В третьей группе (20 мг Э. плюс 2,5 мг И.) повышение дозировки иАПФ (~ на 10,8 мг) потребовалось только у каждого восьмого (13%) больного. В итоге средняя дозировка Э. к концу исследования составила 15,2 мг в комбинации с И. 2,5 мг.

Результаты: САД достоверно снизилось со $174,1 \pm 19,6$ до $137,3 \pm 14,5$ мм рт.ст. Уровень снижения составил 38,8 мм рт.ст., что соответствует 20,4% от исходного ($p < 0,001$). Диастолическое АД (ДАД) также достоверно снижалось со $100,6 \pm 11,6$ до $83,1 \pm 7,4$ мм рт.ст. Степень снижения составляла 17,5 мм рт.ст., или 14,7% от исходного ($p < 0,001$). Кроме того, во время лечения зарегистрировано достоверное уменьшение ЧСС с 85,5 до 80,2 уд/мин, на 5,3 уд/мин, или на 6,2% ($p < 0,001$). В результате проводимой терапии, достижение целевого уровня АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) достигалось у 385 из 550 (70%) пациентов. Если добавить к этому тех больных, у которых снижение уровня АД составило более 20/10 мм рт.ст., то число эффективно леченных составит 424 (77,1%) из 550 обследованных. Необходимо

отметить, что при использовании отдельных критериев по достижению целевого САД или ДАД имеется существенная разница. Так, снижение ДАД ниже 90 мм рт.ст. достигалось у 521 (94,7%) больного, в то время как нормализация САД (ниже 140 мм рт.ст.) зарегистрирована лишь у 372 из 550 пациентов (67,6%).

Заключение

- Даже при умеренном повышении АД монотерапия не может считаться достаточной, целесообразно сразу начинать терапию гипотензивными средствами двух классов, при АГ II степени комбинация иАПФ с диуретиками должна рассматриваться, как один из наиболее эффективных и безопасных способов лечения; сочетание эналаприла с индапамидом высокоэффективно и достаточно безопасно;

- Эффективность и безопасность комбинации эналаприла с индапамидом в лечении АГ не зависит от пола, возраста и причины, вызвавшей повышение АД (первичная АГ и вторичная АГ почечного генеза); особенно предпочтительно сочетание эналаприла с индапамидом у женщин, у которых монотерапия иАПФ может быть менее эффективной;

- При исходном уровне АД от 160 до 170 мм рт.ст. у больных с АГ комбинация даже невысоких доз иАПФ эналаприла (до 20 мг/сут.) с малыми дозами индапамида (2,5 мг/сут.) является средством выбора для нормализации АД;

- При повышении исходных цифр АД от 170 до 180 мм рт.ст. дозы иАПФ в такой комбинации должны быть увеличены до максимально рекомендованных (для эналаприла — до 40 мг/сут.).

- Проведенное исследование обосновало целесообразность следующих нефиксированных комбинаций Э. и И. Энзикс — 10 мг Э. и 2,5 мг И.; Энзикс ДУО — 10 мг Э. и 2,5 мг И. + 10 мг Э.; Энзикс ДУО форте — 20 мг Э. и 2,5 мг И. + 20 мг Э.

Публикации: Эналаприл Плюс Индапамид в лечении стабильной артериальной Гипертонии: оценка эффективности и безопасности РАциональной комбинации Фармакотерапии (ЭПИГРАФ). Первые результаты Российского многоцентрового исследования. Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев — от имени рабочей группы исследования ЭПИГРАФ// Сердце. — 2005., Том 2, № 4. — С. 9-14.

Примечание: ЭНЗИКС, Энзикс Дуо, Энзикс Дуо Форте производства АО «ХЕМОФАРМ».