

Анализ дизайна и результатов исследования ОРИЕНТИР

С.Ю. Марцевич^{1,2}, Ю.В. Лукина^{1,2*}, И.Б. Бондарева³

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития России; ²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова; ³Научно-исследовательский институт физико-химической медицины. Москва, Россия

ORIENTIR Study: design and results

S.Yu. Martsevich^{1,2}, Yu.V. Lukina^{1,2*}, I.B. Bondareva³

¹State Research Centre for Preventive Medicine; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University;

³Research Institute of Physico-Chemical Medicine. Moscow, Russia

В статье рассматриваются особенности постмаркетинговых исследований — испытаний, которые проводятся в условиях, приближенных к реальным клиническим, после регистрации лекарственного препарата. Обсуждаются дизайн и результаты российского постмаркетингового исследования ОРИЕНТИР препарата нифедипина с контролируемым высвобождением (нифедипина CR).

Целью исследования явилось изучение антигипертензивной эффективности и переносимости нифедипина CR у пациентов с АГ.

Результаты. В исследовании приняли участие 38 врачей из 24 клинических центров 16 российских городов, были включены 3179 пациентов, с артериальной гипертонией (АГ). Среднее снижение артериального давления (АД) составило $22,9 \pm 6,75 / 16,56 \pm 8,74$ мм рт.ст. Целевой уровень АД был достигнут у 94,9 % пациентов с АГ без сахарного диабета (СД) и у 72,1 % пациентов с АГ + СД. Прием препарата на заключительном визите продолжили 98 % пациентов. Нежелательные явления были зарегистрированы у 1,5 % пациентов. Эффективность, переносимость и приверженность терапии нифедипином CR была оценена врачами-исследователями как “отличная” и “хорошая” у 95,8 %, 96,4 % и 97,7 %, соответственно.

Заключение. Результаты исследования нифедипина CR согласуются с данными других постмаркетинговых исследований препаратов нифедипина CR и свидетельствуют об их хорошей антигипертензивной эффективности и переносимости.

Ключевые слова: постмаркетинговое исследование, артериальная гипертония, нифедипин CR, эффективность и безопасность терапии.

The paper summarizes the specific features of post-marketing studies, which are performed after the medication registration, in the settings close to the real-world clinical practice. In particular, the authors discuss the design and results of the Russian post-marketing study of nifedipine CR (controlled release) — ORIENTIR Study.

The **aim** of the study was to assess antihypertensive effectiveness and tolerability of nifedipine CR in patients with arterial hypertension (AH).

Results. The study included 38 doctors from 24 clinical centres in 16 Russian cities, as well as 3179 patients with AH. Mean blood pressure (BP) reduction reached $22,9 \pm 6,75 / 16,56 \pm 8,74$ mm Hg. Target BP levels were achieved in 94,9 % of AH patients without diabetes mellitus (DM), and in 72,1 % patients with a combination of AH and DM. At the last visit, 98 % of the participants continued taking the study medication. Adverse effects were registered in 1,5 % of the participants. Doctor-assessed effectiveness, tolerability, and therapy compliance for nifedipine CR were “excellent” or “good” in 95,8 %, 96,4 %, and 97,7 % of the patients, respectively.

Conclusion. The results of this study are consistent with the data from other post-marketing studies of nifedipine CR, confirming its antihypertensive effectiveness and good tolerability.

Key words: Post-marketing study, arterial hypertension, nifedipine CR, therapy effectiveness and safety.

© Коллектив авторов, 2011

Тел.: 8(495) 627-03-04

e-mail: yuvlu@mail.ru

[^{1,2}Марцевич С.Ю. — ¹руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ²профессор кафедры доказательной медицины ФУЭЗ ^{1,2}Лукина Ю.В. (*контактное лицо) — ¹с.н.с. лаборатории клинических испытаний профилактических лекарственных препаратов отдела профилактической фармакотерапии, ²ассистент кафедры доказательной медицины ФУЭЗ, ³Бондарева И.Б. — в.н.с.].

Фазы клинических испытаний

При изучении эффективности и безопасности новых лекарственных препаратов (ЛП) широко применяются контролируемые, клинические испытания. Клинические исследования ЛП на людях проходят несколько фаз [1].

В I фазе исследований оцениваются фармакодинамические и фармакокинетические параметры, показатели абсорбции, распределения, метаболизма, экскреции, время достижения максимальной концентрации, сравнение различных лекарственных форм и доз препаратов у испытуемых, как правило, здоровых добровольцев.

Испытания II фазы обычно являются плацебо-контролируемыми. В них оценивается эффективность и безопасность ЛП у пациентов, для лечения которых эти препараты предназначены.

Исследования III фазы имитируют реальные жизненные условия, в которых ЛП будет применяться после регистрации. В течение этой фазы продолжается оценка ЛП, применяемых в оптимальных дозах, лекарственных формах, которые были определены в предыдущих фазах. Исследования III фазы проводятся на больших разнообразных группах (гр.) пациентов, страдающих различными сопутствующими заболеваниями. В таких испытаниях также оцениваются побочные эффекты (ПЭ) препаратов, их сравнение с другими ЛП, фармакоэкономическая составляющая [1].

Исследования I-III фаз (предрегистрационные) имеют целый ряд ограничений: ограниченный временной промежуток наблюдения, ограниченное число участников, строго определенные критерии включения и исключения, которые лимитируют популяцию пациентов, принимающих препарат. После регистрации ЛП количество принимающих его человек возрастает в сотни и тысячи раз. Поэтому наряду с обязательным проведением клинических исследований ЛП (I-III фазы), предшествующих его регистрации, целесообразно проведение IV фазы исследований после выхода нового ЛП на рынок [2].

Исследования IV фазы называются постмаркетинговыми или пострегистрационными, т. е. испытания проводятся после регистрации и выхода ЛП на рынок. На данном этапе проводится сравнение нового ЛП (его эффективности, безопасности, фармакоэкономических показателей) с уже имеющимися аналогами, с другими ЛП данной фармакотерапевтической гр., регистрируются ПЭ, в т.ч. ранее неизвестные и отдаленные. В испытаниях IV фазы также могут определяться оптимальные сроки лечения, проводится сравнение стандартных курсов лечения, изучаются отдаленные результаты терапии [1,2].

Одной из главных задач постмаркетинговых исследований является выявление всех ПЭ, в т.ч. и отдаленных, обнаружение которых на предыдущих этапах исследования препарата было затруднено или невозможно из-за перечисленных выше ограничений предрегистрационных испытаний. В постмаркетинговых исследованиях выявляются риски для здоровья пациентов, характеристики этих рисков, проводится их количественное определение с целью подтверждения профиля безопасности ЛП и оценки эффективности мероприятий по управлению рисками. В ряде случаев проведение постмаркетинговых испытаний может инициироваться ЕМЕА (European Medicine Agency) для изучения и контроля безопасности зарегистрированных ЛП.

В странах Евросоюза законодательно закреплено обязательство фармацевтических компаний о предоставлении

сведений по безопасности, выявляемым ПЭ всех зарегистрированных на рынке ЛП. Периоды предоставления сведений о ПЭ — периодически обновляемые отчеты о безопасности: PSUR (Periodic Safety Update Reports) различны и зависят от времени присутствия ЛП на рынке (с течением времени периоды подачи отчетов увеличиваются). Сведения о неблагоприятных явлениях (НЯ) и ПЭ фармпрепаратов получают из отчетов практикующих лечащих врачей, регистрирующих в своей практике случаи ПЭ или неблагоприятных взаимодействий ЛП; на основании результатов регламентированных, постмаркетинговых и наблюдательных, клинических исследований. Последние проводятся наиболее часто и отличаются позицией “невмешательства” (неинтервенционные исследования): лечащий врач назначает ЛП по своему усмотрению, ориентируясь на конкретную клиническую ситуацию. Эти условия создают картину, максимально приближенную к реальной повседневной практике лечения. В РФ на основании Информационного письма № 01И-49/09 от 05.02.2009 Росздрава “О предоставлении информации о выявленных неблагоприятных ПЭ на ЛП” сведения обо всех серьезных НЯ, зарегистрированных во всех странах в рамках всех клинических исследований, должны сообщаться всем участвующим в исследованиях данного препарата исследователям и организациям, а также в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития и в Комитет по этике [2,3].

ОРИЕНТИР — постмаркетинговое российское исследование

ОРИЕНТИР (Открытое, проспективное, наблюдательное, неконтролируемое, постмаркетинговое исследование антигипертензивной эффективности и безопасности Нифекарда ХЛ®, дигидропиридинового антагониста кальция, с контролируемым высвобождением, у пациентов с АГ). Оно было постмаркетинговым, проспективным, наблюдательным (Post Marketing Surveillance), неконтролируемым, многоцентровым и проводилось в соответствии с определением “наблюдательные исследования” (“non-interventional trials”), опубликованным в Европейской Директиве по Клиническим исследованиям (Directive 2001/20/EC of the European parliament and of the council of 4 April) [3]. Согласно требованиям, предъявляемым к наблюдательным исследованиям, назначение ЛП должно осуществляться строго в соответствии с одобренной инструкцией по медицинскому применению, только по зарегистрированным показаниям к применению и в соответствии с принятой клинической практикой. Решение о назначении ЛП должно основываться только на медицинских показаниях и решении врача, но не должно быть поставлено в зависимость от решения включить пациента в исследование. Наблюдательное исследование не предполагает проведение дополнительных диагностических процедур помимо используемых в обычной клинической практике. Интервалы визитов пациента к врачу не являются фиксированными, но должны быть выдержаны с учетом принятой клинической практики у данной категории пациентов [3].

Целью исследования было изучение антигипертензивной эффективности и переносимости нифедипина контролируемого высвобождения (Нифекард ХЛ®, САНДОЗ, Швейцария) в виде моно- и комбинированной терапии у пациентов с АГ.

Материал и методы

В открытом, наблюдательном, многоцентровом, постмаркетинговом исследовании пациентов с АГ приняли участие 38 врачей из 24 клиникских центров 16 российских городов: Москвы, Санкт-Петербурга, Хабаровска, Новосибирска, Кемерово, Уфы, Перми, Екатеринбурга, Нижнего Новгорода, Казани, Владивостока, Калининграда, Иркутска, Красноярска, Ростова и Челябинска.

Согласно протоколу в исследование (период включения составил 6 мес. — с 11.2008-05.2009 гг.) включали пациентов, удовлетворяющих следующим критериям:

- Наличие нелеченой или неадекватно леченой АГ;
- Возраст > 40 лет;
- Показания к назначению нифедипина CR (в виде моно- или комбинированной терапии).

В критерии невключения входили:

- повышенная чувствительность к нифедипину или компонентам препарата и другим производным 1,4-дигидропиридина;
- выраженная артериальная гипотензия на фоне антигипертензивной терапии (АГТ) — систолическое артериальное давление (САД) < 90 мм рт.ст.;
- выраженный стеноз аортального клапана;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в стадии декомпенсации, острый период инфаркта миокарда (ИМ) в течение первых 4 нед., кардиогенный шок;
- беременность I триместр, период лактации.

Нифедипин CR (Нифекард® ХЛ) назначали в соответствии с обычной клинической практикой и согласно инструкции по медицинскому применению препарата. В среднем период наблюдения составил 12 нед., за которые пациенты посетили лечащего врача 4 раза (4 визита). Назначение нифедипина CR должно было быть строго отделено от решения включить пациента в исследование. Обоснование назначения письменно фиксировалось в карте пациента врачом-исследователем. Таким образом, были созданы условия назначения препарата, приближенные к условиям повседневной клинической практики со случайной выборкой пациентов.

Пациенты принимали таблетки Нифекарда® ХЛ в дозе 30 или 60 мг, которые приобретали самостоятельно.

Для пациентов с впервые диагностированной АГ начальная доза нифедипина CR составляла 30 мг 1 раз в сут., препарат назначался преимущественно на ночь. На любом визите исследования АГТ могла быть усилена по решению врача для достижения целевого уровня АД: < 130/80 мм рт.ст. для пациентов с АГ и сахарным диабетом (СД), АД < 140/90 мм рт.ст. — для всех остальных пациентов, путем удвоения дозы нифедипина CR до 60 мг/сут. или добавлением к терапии другого антигипертензивного препарата (АГП):

- удвоение дозы нифедипина CR: нифедипин CR 30 → нифедипин CR 60;

добавление второго препарата из гр. диуретиков (Д), предпочтительно гидрохлортиазид (Гхт); из группы бета-адреноблокаторов (β-АБ) (предпочтительно бисопролол) в стандартных терапевтических дозировках; из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (предпочтительно рамирил); из группы блокаторов к рецепторам ангиотензина II (БРА) (предпочтительно лозартан) к нифедипину CR в дозе 30 мг/сут. или в дозе 60 мг/сут.:

- нифедипин CR 30 → нифедипин CR 30 + Гхт
- нифедипин CR 30 → нифедипин CR 30 + бисопролол

- нифедипин CR 30 → нифедипин CR 30 + рамирил
- нифедипин CR 30 → нифедипин CR 30 + лозартан или
- нифедипин CR 30 → нифедипин CR 60 → нифедипин CR 60 + Гхт
- нифедипин CR 30 → нифедипин CR 60 → нифедипин CR 60 + бисопролол
- нифедипин CR 30 → нифедипин CR 60 → нифедипин CR 60 + рамирил
- нифедипин CR 30 → нифедипин CR 60 → нифедипин CR 60 + лозартан

Для пациентов, получавших АГТ на момент визита 1, по решению врача (с обоснованием основной причины отмены предыдущей терапии) мог быть назначен нифедипин CR (в виде моно- или комбинированной терапии). В данном случае схему лечения и дозы препаратов выбирал врач с учетом уровня АД, сопоставимости терапевтической эффективности препаратов в конкретных дозах. Целью назначения и коррекции АГП на визитах во время исследования было достижение целевых цифр АД: (< 140/90 мм рт.ст.) у больных АГ без СД, и АД < 130/80 мм рт.ст. — у пациентов с АГ + СД-2.

В исследовании оценивались следующие показатели эффективности и переносимости:

- Антигипертензивная эффективность терапии нифедипином CR в виде моно- или комбинированной терапии — снижение систолического и диастолического АД (САД и ДАД) в положении сидя по сравнению с исходным уровнем у пациентов с АГ.
- Приверженность проводимому лечению нифедипином CR.
- Переносимость проводимого лечения: регистрация и оценка Нежелательных Явлений (НЯ), Серьезных Нежелательных Явлений (СНЯ) с анализом причинной взаимосвязи с принимаемым препаратом.

Поскольку критерий Колмогорова — Смирнова не выявил статистически значимых отличий распределений большинства количественных показателей от нормального закона ($p > 0,05$), статистическое сравнение изменений количественных показателей эффективности и безопасности относительно исходных значений проводилось с помощью параметрических методов. Если статистическая значимость динамики измерений показателей эффективности и безопасности по визитам была выявлена с помощью метода дисперсионного анализа ANOVA с повторными измерениями, последующие попарные тестирования изменений значений количественных показателей во времени в ходе терапии относительно исходных значений проводилось с помощью параметрического парного критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Результаты

В исследование были включены 3179 больных АГ: 35,4 % мужчин и 64,6 % женщин. Средний возраст пациентов — $60,2 \pm 10,7$ лет. У 2000 включенных в исследование пациентов была диагностирована АГ 2 ст., у 1009 — АГ 3 ст., у 114 — АГ 1 ст., а у 56 человек ст. АГ не была указана. У включенных в исследование пациентов отмечались следующие сопутствующие заболевания:

- СД-2 — 562 (17,7 %) пациента.
- гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) — 23 (0,7 %);
- нарушения липидного обмена — 200 (6,3 %);

- нарушения углеводного обмена (не включая СД) — 44 (1,4 %);
- атеросклероз периферических артерий — 70 (2,2 %);
- ожирение (Ож) — 301 (9,5 %);
- метаболический синдром (МС) — 9 (0,3 %);
- инсульт (МИ) в анамнезе — 25 (0,8 %);
- ИБС — 1069 (33,6 %);
- ХСН — 513 (16,1 %);
- поражение периферических артерий — 185 (5,8 %) пациентов.

На первом визите средние цифры АД у включенных в исследование составили $167,5 \pm 8,1$ мм рт.ст. — только САД.

Согласно полученным данным у большинства ($n=1163$; 37 %) пациентов предыдущая АГТ была отменена и заменена на Нифекард® XL в связи с недостаточной эффективностью, плохой переносимостью предыдущей терапии, низкой приверженностью лечению или сочетанию этих факторов.

Нифедипин CR был назначен 3179 включенным в исследование пациентам на визите 1; из них 2603 (81,9 %) больным препарат был назначен в дозе 30 мг, 574 (18,1 %) — в дозе 60 мг. Из этих пациентов на визите 1 монотерапия Нифекардом® была назначена 816 (25,7 %) пациентам, остальные получали комбинированную терапию 2-5 АГП:

- препараты из гр. Д (предпочтительно Гхт) на визите 1 были назначены 1254 (39,5 %) пациентам: Гхт — 899 (28,3 %), другие — 355 (11,2 %) пациентам; единственным препаратом, добавленным к терапии нифедипином CR, Д был у 308 (9,7 %) пациентов;
- препараты из группы β -АБ (предпочтительно бисопролол) на визите 1 были назначены 1173 (36,9 %) пациентам: бисопролол — 1005 (31,6 %), другие — 168 (5,3 %); единственным препаратом, добавленным к терапии нифедипином CR, β -АБ был у 318 (10 %) пациентов;
- препараты из группы ИАПФ (предпочтительно рамиприл) на визите 1 были добавлены 1010 (31,7 %) пациентам: рамиприл — 564 (17,7 %), другие — 446 (14 %) пациентам; единственным препаратом, добавленным к терапии нифедипином CR, ИАПФ был у 331 (10,4 %) пациентов;
- из группы БРА (предпочтительно лозартан) на визите 1 был добавлен 544 (17,1 %) пациентам: лозартан — 510 (16 %), другие — 34(1,1 %) пациентам; единственным препаратом, добавленным к терапии нифедипином CR, АТ₁-блокатор был у 161 (5,1 %) пациентов.

К визиту 4 монотерапию нифедипином CR получали 752 (23,6 %) пациентов, остальные — комбинированную терапию:

- Д получали 1243 (39,1 %) пациента: Гхт — 899 (28,3 %) пациента, другие — 344 (10,8 %), единственным препаратом, добавленным к терапии нифедипином CR, Д был у 266 (8,4 %) пациентов;
- β -АБ получали 1235 (38,9 %) пациента: бисопролол — 1089 (34,3 %), другие — 146 (4,6 %); единственным препаратом, добавленным к терапии нифедипином CR, β -АБ был у 336(10,6 %) пациентов;
- ИАПФ получали 1018 (32 %) пациента: рамиприл — 615(19,3 %), другие — 403(12,7 %); единственным препаратом, добавленным к терапии нифедипином CR, ИАПФ был у 312(9,8 %) пациентов;

- блокатор рецепторов АТ₁ получал 601(18,9 %) пациент: лозартан — 570 (17,9 %), другие — 31 (1,0 %); единственным препаратом, добавленным к терапии нифедипином CR, АТ₁-блокатор был у 176 (5,5 %) пациентов.

Назначение препаратов к визиту 4 представлено на рисунке 1.

Относительные изменения показателей эффективности на всех визитах статистически значимо отличались от исходных значений ($p<0,001$). На заключительном визите было достигнуто среднее относительное снижение САД на $22,9\pm 6,75$ %, ДАД — на $16,56\pm 8,74$ % относительно соответствующих исходных значений.

Изменение гемодинамических параметров на фоне проводимой АГТ показано на рисунке 2, а средние значения гемодинамических показателей — в таблице 1.

Целевой уровень АД был достигнут у 94,9 % пациентов без СД (АД<140/90 мм рт.ст.) и у 72,1 % больных АГ + СД-2 (АД <130/80 мм рт.ст.). На визите 4 САД и ДАД не превышали целевых значений у 2889 (90,9 %) пациентов, включенных в исследование.

Из 3179 пациентов, включенных в исследование, на завершающий визит 4 пришли 3139 (98,7 %) пациентов. Продолжение приема препарата на визите 4 было отмечено у 3115 (98 %) пациентов (приверженность лечению), прекратили прием — 50 (1,6 %), а у 14 (0,4 %) потерянных для наблюдения пациентов эта информация отсутствовала. Причины прекращения приема препарата были известны у 47 пациентов: 5 (0,2 %) прекратили прием нифедипина CR в связи с резвившимися НЯ во время лечения, 13 (0,4 %) отказались от приема нифедипина CR по причинам, не связанным с препаратом, у 3 (0,1 %) врачи определили недостаточную приверженность терапии, у 26 (0,8 %) пациентов прием препарата был прекращен по другим причинам.

Регистрация НЯ — важная задача постмаркетинговых исследований. Зарегистрированные в ходе исследования НЯ (adverse event — АЕ) — это любые неблагоприятные объективные или субъективные симптомы или заболевания, которые появляются или усиливаются после начала приема исследуемого препарата, даже если эти явления, по мнению исследователя, не связаны с приемом этого препарата.

Каждое НЯ, зафиксированное в данном исследовании, оценивалось по следующим параметрам:

- степень (ст.) тяжести (легкая, среднетяжелая или тяжелая);
- связь с исследуемым препаратом (подозревается или не подозревается)
- продолжительность (должны быть указаны даты начала и окончания, либо указание, что НЯ еще продолжается на заключительном визите);
- предпринятые меры — варианты: меры не предприняты; доза исследуемого препарата скорректирована/прием временно прекращен; исследуемый препарат отменен по причине данного НЯ; назначен сопутствующий препарат;
- исход — варианты: выздоровление, без изменений, неполное выздоровление, смерть, угроза жизни, госпитализация, инвалидность.

Всего было зарегистрировано 58 НЯ, которые наблюдались у 47 (1,5 %) пациентов популяции безопасности, принявших хотя бы одну дозу препарата исследования. Среди 39 НЯ, для которых была отмечена вероятная связь с приемом препарата, 24 НЯ были расценены исследователями, как легкие, 13 — средней тяжести, 1 НЯ — тяжелое.

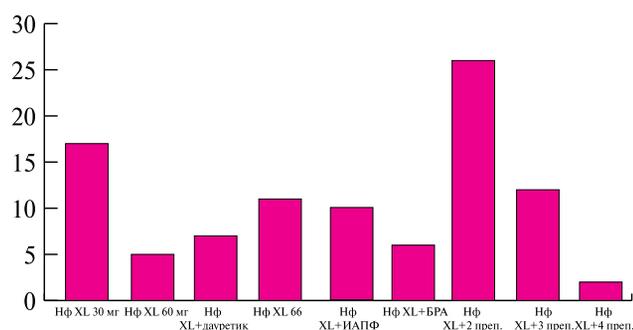


Рис. 1 Количество (%) пациентов, получавших различные АГП к визиту 4.

Серьезных НЯ зарегистрировано не было. 36 НЯ разрешились, одно (головокружение, легкое НЯ) продолжалось на заключительном визите. В связи с развившимися НЯ 4 пациентам потребовалась корректировка (снижение) дозы препарата, у 4 пациентов препарат был отменен, препарат был временно отменен у 2 пациентов, сопутствующая терапия применялась в 13 случаях, изменение режима дозирования (перенос приема препарата на другое время) — у 3 пациентов. Длительность НЯ варьировала от 0 (исчислялась часами) до 30 сут., средняя длительность НЯ составляла $7,39 \pm 6,56$ дней. Информация о зарегистрированных в исследовании НЯ представлена в таблице 2.

В связи с НЯ 5 пациентов выбыли из исследования; 2 препарат был отменен по причине НЯ, но после того, как НЯ разрешились, эти пациенты продолжили прием препарата, и на заключительном визите НЯ не наблюдались.

Оценки эффективности, переносимости и приверженности терапии были предоставлены на заключительном визите (4) для 3146 (99 %) пациентов (включая некоторых преждевременно выбывших пациентов).

Переносимость и приверженность терапии, оцененные исследователями на визите 4, представлены на рисунке 3.

Оценка врачом и пациентом эффективности, переносимости и приверженности терапии проводилась по 4-балльной схеме: очень хорошая, хорошая, удовлетворительная, плохая. Оценки эффективности, переносимости и приверженности терапии были предоставлены на заключительном визите для 3146 (99 %) пациентов (включая некоторых преждевременно выбывших). Переносимость терапии на визите 4 была оценена исследователями как “отличная” для 1368 (43 %) пациентов, как “хорошая” — для 1696 (53,4 %), “удовлетворительная” — для 79 (2,5 %), “неудовлетворительная” — для 3(0,1 %) пациентов. Приверженность терапии на визите 4 была оценена исследователями как “отличная” для 1428 (44,9 %) пациентов, “хорошая” — для 1678 (52,8 %), “удовлетворительная” — для 49(1,5 %), “неудовлетворительная” — для 4(0,1 %) пациентов.

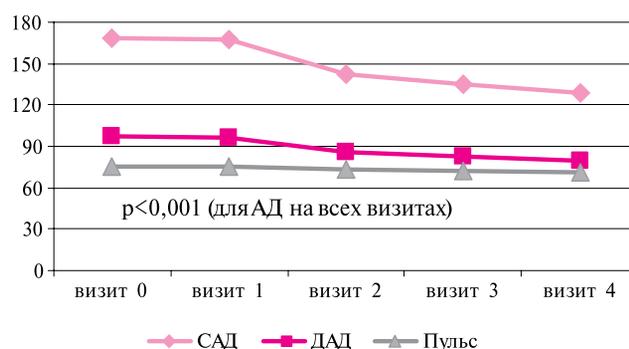


Рис. 2 Динамика средних значений гемодинамических показателей на фоне АГТ.

Обсуждение

Препараты класса антагонистов кальция (АК) применяются в кардиологии с середины 70-х годов прошлого века. Современные АК входят в число основных препаратов для лечения АГ. Гр. АК разнородна, по разным классификациям ее делят на несколько подклассов, по наиболее простой и удобной — АК подразделяют на дигидропиридиновые (дАК) — родоначальник нифедипин, и пульсурежающие пуАК — дилтиазем, верапамил. Среди большой гр. дАК для терапии АГ рекомендованы пролонгированные препараты. Наиболее безопасными и изученными в данной гр. являются пролонгированные формы, с 24-часовым действием.

Эффективность и безопасность оригинального препарата нифедипина пролонгированного действия (нифедипина ГИТС) была подтверждена результатами крупномасштабного, проспективного, рандомизированного, двойного слепого исследования INSIGHT (International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment): дАК нифедипин ГИТС является эффективным и безопасным АГП, улучшающим прогноз при АГ, что позволяет рассматривать его как препарат выбора для длительного лечения АГ, особенно у пациентов с сопутствующими ФР [4].

Сохраняет свою актуальность проблема замены препаратов, особенно в связи с появлением на отечественном рынке значительного количества копий оригинальных препаратов, или дженериков. В результате более низкой стоимости дженерики доступны большему числу пациентов, поэтому объемы продаж дженерических препаратов растут во всем мире.

Эффективность дженерического нифедипина CR — Нифекарда® XL, была изучена в ряде контролируемых исследований. Нифекард® XL — пролонгированный дАК с контролируемым 24-часовым высвобождением активного вещества, который хорошо зарекомендовал себя в лечении АГ, широко применяется в амбулаторных и стационарных медицинских учреждениях.

Таблица 1

Средние значения гемодинамических показателей на визитах 0-4 — обязательно нужно давать стандартные отклонения, не только средние значения

	визит 0	визит 1	визит 2	визит 3	визит 4
САД, мм рт.ст.	168	167	142	135	129
ДАД, мм рт.ст.	97	96	86	83	80
Пульс, уд./мин.	75	75	73	72	71

Побочные эффекты и их связь с приемом Нифекарда XL

	Число НЯ (число НЯ, вероятно связанных с приемом препарата)	% частоты (от всех пациентов)
Сердцебиение	17 (12)	0,54 %(0,38 %)
Головная боль	13 (9)	0,41 %(0,28 %)
Покраснение лица	9 (6)	0,28 %(0,19 %)
Отеки ног	3 (3)	0,09 %(0,09 %)
Головокружение	3 (3)	0,09 %(0,09 %)
Сухость во рту	2 (1)	0,06 %(0,03 %)
Слабость	2 (1)	0,06 %(0,03 %)
Тошнота	2 (1)	0,06 %(0,03 %)
Кожный зуд	1 (1)	0,03 %(0,03 %)
Обморок	1 (1)	0,03 %(0,03 %)
Дискомфорт за грудиной	1 (1)	0,03 %(0,03 %)
Зуд кожи ног	1	0,03 %
Отечность лица	1	0,03 %
Эритема	1	0,03 %
Слабость в ногах	1	0,03 %
Всего случаев:	58 (39)	1,5 %(0,98 %)

В многоцентровом, рандомизированном, сравнительном исследовании, проведенном в 2003г, была изучена эффективность и безопасность Нифекарда® XL у больных АГ 1-2 ст. В окончательный анализ были включены данные 132 пациентов с АГ, принимавших последовательно в течение 4 нед. препарат нифедипина CR (Нифекард® XL), а затем, после периода “отмывки”, нифедипин короткого действия. Результаты исследования подтвердили более высокие эффективность и безопасность Нифекарда XL: препарат обладает выраженным антигипертензивным эффектом, продолжительностью ≥ 24 ч, и вызывает в 2 раза меньше ПЭ, чем обычная лекарственная форма короткодействующего нифедипина в таблетках [5].

В открытом, проспективном, рандомизированном исследовании САФАРИ (Снижение с помощью медикаментозной коррекции основных ФАкторов РИска сердечно-сосудистых осложнений) изучалось комплексное, контролируемое, медикаментозное воздействие одновременно на 2 ФР — АГ и дислипидемию (ДЛП) у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В качестве базисного АГП в исследовании САФАРИ использовался Нифекард® XL. Результаты исследования показали, что в гр. пациентов, принимавших Нифекард® XL, достижение целевого уровня АД наблюдалось в 88,4 % случаев (в контрольной гр., больные которой принимали другие АГП, — только в 48,9 % случаев). Исследование САФАРИ

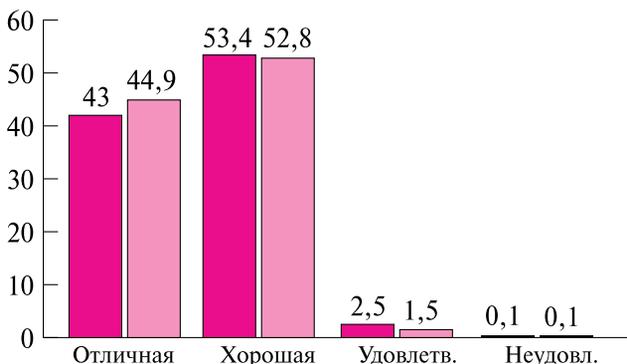


Рис. 3 Распределение оценок переносимости и приверженности терапии нифедипином CR.

наглядно продемонстрировало возможность эффективно-медикаментозного воздействия с помощью доступных ЛП одновременно на два ключевых ФР — повышенное АД и повышенный уровень холестерина (ХС), и существенного снижения за счет этого расчетных показателей риска ССО [6].

Постмаркетинговое, наблюдательное исследование эффективности и безопасности нифедипина пролонгированного действия — нифедипина OROS — было проведено в Тайване [7]. В 204 клиниках в исследовании были включены 2044 пациента с АГ, которые принимали нифедипин OROS в дозах 30 или 60 мг/сут. Средняя продолжительность лечения составила 15,8 нед. Результаты исследования продемонстрировали высокую антигипертензивную эффективность нифедипина пролонгированного действия: САД и ДАД в среднем снизилось на 20,6 мм рт.ст. и 10,3 мм рт.ст., соответственно. Целевой уровень АД (<140/90 мм рт.ст. и <130/80 мм рт.ст. для пациентов с СД) был достигнут у 41,2 % больных. В большинстве случаев в комбинированной АГТ вместе с нифедипином OROS применялись β -АБ (24 %), в 14,5 % случаев использовались ИАПФ, в 14 % — БРА и в 9 % — Д. По результатам постмаркетингового исследования, проведенного в России, целевой уровень АД достигался в большем числе случаев: в 94,9 % и 71,4 % у больных без СД и с СД, соответственно, что, вероятно, связано с назначением комбинированной терапии в большем числе случаев. В исследовании, проведенном на Тайване, наблюдение продолжалось несколько дольше (в течение 15,8 нед.), в отличие от 12 нед средней продолжительности лечения в российском исследовании, отмечено, что с увеличением продолжительности исследования снижается приверженность и, соответственно, эффективность проводимого лечения. Показатели безопасности значимо не различались в российском и тайваньском исследованиях: на Тайване было зарегистрировано 53 НЯ, развившихся у 47 пациентов (2,3 %), в России — 58 НЯ у 47 больных АГ (1,5 %). Из 53 НЯ, зарегистрированных у пациентов с Тайваня, с препаратом были связаны ~ 47 ПЭ, из 58 НЯ, зарегистрированных в ходе исследования в России, с приемом Нифекарда® XL были предположительно связаны 39. В тайваньском исследовании было

зарегистрировано 4 серьезных НЯ, тогда как в российском исследовании СНЯ зарегистрировано не было, что также может быть связано с большей продолжительностью наблюдения в исследовании на Тайване. Различия между числом зарегистрированных НЯ объясняют более высокую оценку российскими врачами переносимости (общий процент ответов “хорошо” и “очень хорошо” — 97,4 %) и приверженности лечению (97,7 %) в сравнении с соответствующими значениями, определенными в тайваньском исследовании — 87,5 % и 88,1 % соответственно.

Литература

1. Основы доказательной медицины. Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей. Под общей редакцией академика РАМН, проф. Оганова Р.Г. М.: Силиция-Полиграф 2010; 136 С.
2. Филиппова И. Зачем нужны наблюдения за применением ЛС. Ремедиум 2009;3: 11-4.
3. Directive 2001/20/EC of the European parliament and of the council of 4 April. Official J of the Eur Communities 2001: 121-34.
4. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with long-acting calcium channel blockers or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertensive Treatment (INSIGHT). Lancet 2000, 356: 366-72.
5. Марцевич С.Ю., Алимова Е.В., Горбунов В.М. и др. Эффективность новой лекарственной формы нифедипина пролонгированного действия — Нифекарда XL при лечении артериальной гипертензии. РКЖ 2003; 5(43): 55-8.
6. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Якусевич В.В. и др. САФАРИ — рандомизированное исследование по комплексной коррекции артериальной гипертензии и нарушений липидного обмена. Основные результаты. РФК 2009; 5(1): 51-6.
7. Ueng K-C, Cheng Z-C, Yeh P-S, et al. Nifedipine OROS in Chinese patients with hypertension — results of post-marketing surveillance study in Taiwan. Blood Pressure 2005; 14 (Suppl.1): 32-8.

Поступила 01/03-2011

Рабочая группа: Абдулова Г.Х. (Калининград), Абраменко И.Н. (Новосибирск), Абрамова В. В. (Санкт-Петербург), Абрамочкина Т.А. (Сертолово), Аванесова Л.Н. (Ростов-на-Дону), Аветисова Э.Р. (Волгоград), Агальцева Н.М. (Новосибирск), Аганина Н.С. (Санкт-Петербург), Агапова М.Н. (Хабаровск), Аистова Л. И. (Москва), Александрова Е.В. (Санкт-Петербург), Александрович Е.П. (Владивосток), Алтунина А.В. (Санкт-Петербург), Алутина Н.Н. (Барнаул), Анастасидис А.А. (Санкт-Петербург), Анисимова Е.А. (Ростов), Антонова Т.Н. (Москва), Аракова Г.И. (Казань), Аристова Ю.Е. (Москва), Арлинская С.Б. (Хабаровск), Арова О.Е. (Владивосток), Артеменко Т.В. (Владивосток), Атакишиева И.А. (Красноярск), Афинозентова Т.А. (Казань), Афонина А.В. (пос. Ново-Московское г. Ладушкин), Ахмерова Е.В. (Новосибирск), Ахметов Ф.Ф. (Уфа), Ацполь Е.А. (Санкт-Петербург), Бабаева Н.С. (Санкт-Петербург), Бабанина Т.В. (Екатеринбург), Багрова Н.В. (Санкт-Петербург), Базулева И.Н. (Ростовская область, п. Казачьи Лагерь), Бакал О.П. (Владивосток), Балакина И.Н. (Ивантеевка), Бартули Е.Б. (Новосибирск), Батанина Г.Л. (Екатеринбург), Батманова Л.Н. (Москва), Беда Г.Г. (Владивосток), Безлюдова Е.В. (Москва), Бекетова А.И. (Красноярск), Беликова Н.О. (Ростов-на-Дону), Бельская Л.Г. (Санкт-Петербург), Беляева Л.К. (Ростов-на-Дону), Бережнюк О.А. (Барнаул), Береснева В.И. (Екатеринбург), Бирковская Т.М. (Красноярск), Богородская И.Ю. (Казань), Бойко М.Г. (Калининград), Бойко Д.В. (Челябинск), Болсуновская Н.Г. (Красноярск), Большедворова Т.В. (Барнаул), Бонохова С.Л. (Санкт-Петербург), Борисевич Г.Г. (Санкт-Петербург), Бормантова О.А. (Барнаул), Бородина А.А. (Иркутск), Бугаева Е.В. (Санкт-Петербург), Бузнуова В.Г. (Иркутск), Булгакова Т.Н. (Санкт-Петербург), Буркова Г.Г. (Иркутск), Бут-Гусаим В.И. (Калининград), Варнакова Л.Н. (Санкт-Петербург), Васильева Е.Н. (Санкт-Петербург), Васильева И.В. (Челябинск), Васильева Л.Б. (Санкт-Петербург), Васильева Е.Ю. (Красноярск), Васильева Т.И. (Хабаровск), Васютканов М.П. (Казань), Вдовченко Л.П. (Барнаул), Вейнберг Н.А. (Новосибирск), Векшина В.А. (Санкт-Петербург), Вериге Я.И. (Красноярск), Верховская В.А. (Санкт-Петербург), Верюгина И.Е. (Пермь), Веселова С.И. (Москва), Вихлова Т.Н. (Иркутск), Винник А.С. (Хабаровск), Винокурова Е.И. (Иркутск), Владимиров А.Д. (Ангарск), Воеводина Л.А. (Санкт-Петербург), Войтович С.Н. (Москва), Володенкова Е.Ю. (Москва), Вольнец Е.В. (Санкт-Петербург), Вольхина Ю.А. (Челябинск), Воронкова Т.А. (Кемерово), Воронцова С.А. (Пермь), Воронцова О.Ю. (Санкт-Петербург), Ворчак З.А. (Москва), Вострикова А.В. (Волгоград), Выскребенцева Е.В. (Богородицк), Гаврилова С.А. (Новосибирск), Гайворонская И.П. (Ростов-на-Дону), Галаутдинова Г.Д. (Казань), Ганеева Н.Г. (Уфа), Гатаулина Х.Х. (Казань), Гатиева Л.М. (Казань), Герасимов А.А. (Санкт-Петербург), Гич О.В. (Владивосток), Гладких Т.А. (Пермь), Голубкова О.В. (Москва), Гончар Л.В. (Владивосток), Горбунова Т.В. (Екатеринбург), Горлачева О.А. (Владивосток), Горшкова Е.Г. (Хабаровск), Горшкова Л.Э. (Ленинградская обл., Кировский р-н, пос. Мга), Гребнева Ю.Ю. (Красноярск), Гризман М.В. (Челябинск), Грицаенко В.В. (Ростов-на-Дону), Громышева С.В. (Санкт-Петербург), Груздева И.И. (Красноярск), Гурбич Ю.В. (Пермь), Гуртьева А.Ф. (Санкт-Петербург), Данилова Ю.В. (Тверская обл.), Двандненко М.А. (Новосибирск), Демина О.В. (Новосибирск), Демчук Т.И. (Новосибирск), Денисова И.В. (Пермь), Денисова Л.Ю. (Пермь), Дода Т.В. (Владивосток), Доровских Е.Д. (Новосибирск), Дорогова О.В. (Екатеринбург), Дорофеева В.В. (Иркутск), Дорошенко Г.В. (Москва), Дорфф Р.С. (Челябинск), Дубинина Ю.В. (Иркутск), Дунаева Е.В. (Санкт-Петербург), Дьячкова Н.В. (Москва), Евсеева Т.В. (Волгоград), Егоренко Е.А. (Коломна), Елисеева Е.В. (Краснодар), Елисеева Н.П. (Санкт-Петербург), Елисеева Елена Михайловна, Елисеева Н.П. (Санкт-Петербург), Ермоленко О.В. (Новосибирск), Ефремова В.В. (Санкт-Петербург), Жижимонтова М.Н. (Москва), Жилина Е.В. (Иркутск), Жмуровская Т.Д. (Кемерово), Жолобова Л.Н. (Санкт-Петербург), Жуковская Л.А. (Санкт-Петербург), Журавлева Е.А. (Пермь), Завгородняя Е.М. (Санкт-Петербург), Зайнуллина А.Р. (Уфа), Закревская Л.А. (Калининград), Залылов М.А.

(Казань), Захарова Ю.В. (Санкт-Петербург), Зимова С.Б. (Санкт-Петербург), Золотуева Е.Г. (Иркутск), Зотова Л.Ю. (Москва), Зуева Н.В. (Челябинск), Зуйко Т.В. (Владивосток), Зырянова О.А. (Красноярск), Иванов М.М. (Ростов-на-Дону), Иванова Л.А. (Челябинск), Иванова И.В. (Кемерово), Иванова О.В. (Ангарск), Иванова О.В. (Владивосток), Иванова О.В. (Ангарск), Иванова Л.Н. (Иркутск), Иванова А.С. (Ростов), Иващенко А.В. (Ростов), Иващенко И.Е. (Новосибирск), Ильющенко Е.И. (Красноярск), Казанова Е.П. (Ростов-на-Дону), Калганова Е.И. (Лобня), Каледин О.Л. (Инта, Республика Коми), Калмыкова К.В. (Москва), Камалтдинова Р.Х. (Уфа), Камынина О.Н. (Новосибирск), Каницкая А.А. (Москва), Каракулова Т.С. (Пермь), Каргаева Г.А. (Москва), Каримова Т.В. (Екатеринбург), Карташова Г.А. (Москва), Кашкадамова И.В. (Дедовск), Киркина Е.С. (Кемерово), Киселева З.Ур. (Челябинск), Киселева Е.В. (Барнаул), Киселева О.Н. (Красноярск), Клейменова М.Ю. (Челябинск), Клишина И.Ю. (Санкт-Петербург), Ковалевская Н.А. (Пермь), Кожевникова Т.С. (Челябинск), Кожикина Л.В. (Санкт-Петербург), Козина О.П. (Калининград), Козлова Ж.П. (Санкт-Петербург), Козлова И.Л. (Ростов-на-Дону), Козьмин И.Д. (Санкт-Петербург), Колебошина А.А. (Волгоград), Колесникова М.А. (Санкт-Петербург), Колокова А.Л. (Мытищи), Конева И.П. (Владивосток), Коненкова Г.Ю. (Санкт-Петербург), Копачева Н.В. (Кемерово), Коптев К.А. (Екатеринбург), Корнеева Н.В. (Пермь), Коростылева О.Е. (Владивосток), Коханова Т.Е. (Санкт-Петербург), Кошкин И.В. (Санкт-Петербург), Красивенкова О.М. (Санкт-Петербург), Красиков Д.Д. (Кемерово), Крестинина О.П. (Ивантеевка), Круглова Н.А. (Сергиев-Посад), Круглова О.А. (Владивосток), Крылова И.А. (Санкт-Петербург), Крячко Е.Г. (Санкт-Петербург), Кузнецова О.И. (Пермь), Кулагин А.С. (Барнаул), Куликовский В.О. (Сертолово), Кусидис Ю.В. (Барнаул), Кухарчук Т.С. (Пермь), Лагутина Т.Н. (Ростов), Лебедева Е.А. (Воркута), Левада Т.В. (Владивосток), Левина В.Л. (Санкт-Петербург), Лейкаускаене Е.А. (Барнаул), Леонтьева Н.С. (Ангарск), Лесникова Р.И. (Санкт-Петербург), Лессинг В.М. (Москва), Лисенкова С.Е. (Казань), Лисина С.В. (Кемерово), Лобань Л.М. (Иркутск), Логинова М.А. (Екатеринбург), Ляпунова О.П. (Иркутск), Мазуркевич С.Ю. (Москва), Майор Ю.А. (Краснодар), Макаренко А.С. (Тихвин), Макарова В.П. (Москва), Максимова Л.Н. (Екатеринбург), Максимова В.П. (Новосибирск), Малехова В.Е. (Екатеринбург), Малинин А.М. (Челябинск), Мальх Е.А. (Владивосток), Мальхина В.А. (Краснодар), Мальхина А.Е. (Ростов-на-Дону), Мальшева М.А. (Москва), Мамонтова Н.В. (Пермь), Мамошко Т.А. (Санкт-Петербург), Мангушева Е.И. (Екатеринбург), Манжилевская С.С. (Красноярск), Мануйлова А.А. (Новосибирск), Маревская Т.С. (Красноярск), Маркова И.М. (Иркутск), Матвеева О.В. (Ростов), Махно М.С. (Владивосток), Медведева Е.А. (Хабаровск), Мельникова Л.А. (Красноярск), Меркитанова С.Н. (Новосибирск), Милаенко А.В. (Барнаул), Минаева А.И. (Уфа), Миносян Л.В. (Ростов), Минченкова И.Б. (Хабаровск), Мирзанагимова А.С. (Пермь), Митрофанова М.В. (Пермь), Михневич О.А. (Калининград), Молчанова Н.А. (Санкт-Петербург), Морозова Л.М. (Москва), Морозова Е.Л. (Дедовск), Москвичёва М.Б. (Москва), Мохаммад А.М. (Ростов), Мошковица Н.С. (Иркутск), Мудрая Г.А. (Волгоград), Муртазин И.М. (Казань), Мустафина А.Н. (Казань), Мухачёва М.Г. (Иркутск), Мырцева Т.Н. (Челябинск), Набатова И.В. (Владивосток), Набиуллина Г.Р. (Казань), Набоких Н.Б. (Екатеринбург), Назарова М.Э. (Владивосток), Налбалдян С.Н. (Ангарск), Невретдинов Э.Р. (Москва), Немцева Н.В. (Москва), Никитина И.М. (Иркутск), Никитина В.И. (Дедовск), Никонова А.М. (Владивосток), Никулина О.М. (Кемерово), Нинидзе Н.М. (Москва), Новикова Е.В. (Санкт-Петербург), Новикова О.В. (Новосибирск), Номоконова О.А. (Иркутск), Нуралеева С.М. (Уфа), Нурдинова Р.Т. (Уфа), Обитоцкая Л.В. (Владивосток), Панасенко Л.А. (Кемерово), Пантюхова С.Г. (с. Камень-Рыболов Ханкайского района Приморского края), Панчишин И.Н. (Санкт-Петербург), Пастухова Е.В. (Краснодар), Перерядова И.Ю. (Барнаул), Петрова Т.Ф. (Иркутск), Петрова В.Г. (Челябинск), Петрова Е.А. (Санкт-Петербург), Петрова О.В. (Челябинск), Петухова Т.К. (Екатеринбург), Пивоваров И.В. (Самара), Плаксина Ю.В. (Иркутск), Плотников Ю.П. (Пермь), Подоба Н.С. (Владивосток), Покрашенко Н.В. (Хабаровск), Покутнева О.А. (Барнаул), Попов В.В. (Санкт-Петербург), Порох Л.К. (Москва), Протас Т.В. (Краснодар), Протасова Л.Н. (Ангарск), Прохоренко Н.Н. (Москва), Прусова И.Ю. (Москва), Пупина Н.В. (Чебоксары), Пучкова Галина Александровна (Санкт-Петербург), Радостева Л.В. (Пермь), Радченко Е.А. (Ростов), Рамкулова Т.А. (Владивосток), Редикальцева М.В. (Ангарск), Рейн Н.Ю. (Новосибирск), Родина Е.Э. (Владивосток), Романко И.П. (Ладушкин), Рукомасова О.В. (Красноярск), Румянцева И.В. (Барнаул), Рустамов У.З. (Ростов-на-Дону), Ручкина О.С. (Екатеринбург), Садовская Л.А. (Владивосток), Сапронова О.П. (Барнаул), Сачко Ю.И. (Санкт-Петербург), Сбитнева Н.А. (Новосибирск), Свистунова С.Ю. (Новосибирск), Селезнева Л.Б. (Калининград), Семёнова Н.Н. (Барнаул), Сетракян К.А. (Москва), Сигимова И.Г. (Новосибирск), Силаева Е.Г. (Санкт-Петербург), Симкина В.В. (Иркутск), Скопина А.И. (Москва), Скулкина Т.П. (Ростов-на-Дону), Слепухина Н.С. (Красноярск), Смирнова И.Е. (Москва), Смирнова Е.Г. (Санкт-Петербург), Смирнова Г.А. (Красноярск), Смоленская Е.Г. (Санкт-Петербург), Соколова И.А. (Москва), Сосновская В.С. (Иркутск), Спицына М.Р. (Н. Новгород), Стародубец Ю.В. (Красноярск), Степанова В.М. (Екатеринбург), Степанюк Л.Д. (Красноярск), Стерлина Н.В. (Москва), Стиборовская С.Э. (Краснодар), Струкова Е.В. (Санкт-Петербург), Ступак В.Д. (Пермь), Судакова Л.Ф. (Калининград), Сумбаева Е.Г. (Владивосток), Суханова Л.М. (Екатеринбург), Сухова О.Б. (Москва), Сухорукова О.Б. (Екатеринбург), Сущева Г.В. (Москва), Тактонова Л.П. (Иркутск), Талина Н.Д. (Пермь), Талипова И.М. (Пермь), Тарасова З.А. (Хабаровск), Тарбеева Т.Н. (Новосибирск), Татарченкова Е.В. (Екатеринбург), Теплова А.В. (Санкт-Петербург), Тикотина И.М. (Санкт-Петербург), Титаренко Р.А. (Екатеринбург), Титова Е.А. (Москва), Толкачева О.Э. (Владивосток), Толстов А.В. (Москва), Трофимова Т.В. (Челябинск), Труфанова Н.Л. (Новосибирск), Тумак Н.П. (Калининград), Тумарева С.Н. (Москва), Тухватуллина Д.А. (Уфа), Усманова Н.К. (Казань), Усманова З.Р. (Уфа), Устинова Е.В. (Москва), Фатхутдинов Т.Ф. (Уфа), Федосимова О.В. (Хабаровск), Федоскин В.Н. (Барнаул), Фенина О.А. (Санкт-Петербург), Фролкина М.О. (Красноярск), Фролова Е.Ю. (Челябинск), Хабибуллина С.Г. (Уфа), Хамидулина К.В. (Челябинск), Харизова М.Н. (Москва), Хасанов М.С. (Казань), Хворова О.А. (Красноярск), Химич А.И. (Иркутск), Хлопаева Ю.Г. (Красноярск), Хомякова А.Х. (Кемерово), Царева Г.Я. (Санкт-Петербург), Цуркан О.А. (Новосибирск), Череманская Е.П. (Москва), Черникова И.В. (Москва), Чиркова К.А. (Пермская обл.), Чувилова Н.А. (Санкт-Петербург), Шабалина Е.Г. (Кемерово), Шагалина В.В. (Санкт-Петербург), Шайхутдинова Э.М. (Ивантеевка, Московская область), Шарифуллина Л.В. (Батайск Ростовская обл.), Шевякова А.А. (Владивосток), Шестакова Е.Е. (Иркутск), Шилинкина Н.Л. (Новосибирск), Шишкина Г.С. (пос. Боровой Кемеровская обл.), Шкодина О.Ю. (Ростов-на-Дону), Шпетная В.А. (Владивосток), Штембик Л.Н. (Владивосток), Шувалова А.М. (Пермь), Шуликова М.В. (Москва), Шумова Л.Д. (Иркутск), Шуравина Г.В. (пос. Свердлов), Шучалина О.В. (Советск), Шужина Г.И. (Красноярск), Юдичева М.В. (Челябинск), Юрель Л.Н. (Сергиев-Посад), Юрчак Е.Д. (Кемерово), Юрченко И.В. (Новосибирск), Ягибекова М.К. (Санкт-Петербург).