

Федеральное медико-биологическое агентство

Филиал «Клиническая фармакология»

Федерального государственного бюджетного учреждения науки

«Научного центра биомедицинских технологий

Федерального медико-биологического агентства»

(Филиал «Клиническая фармакология» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России)

Юридический адрес:

109240, Москва,

ул. Яузская, д. 11,

ГКБ № 23 им. «Медсантруд»

ИНН 7709379649 КПП 770902001

Телефоны: (495) 915-56-82

(495) 915-59-89

Факс: (495) 915-56-82

ОТЧЕТ

ПО НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ

ДОЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ К ПИЩЕ

ДОППЕЛЬГЕРЦ® АКТИВ ОМЕГА-3

(ПРОИЗВОДИТЕЛЬ КВАЙССЕР ФАРМА ГМБХ И КО. КГ, ГЕРМАНИЯ)

У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И

ГИПЕРЛИПИДЕМИЕЙ

Директор



Ших Е.В.

ОТЧЕТ
ПО НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ
ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ К ПИЩЕ
ДОППЕЛЬГЕРЦ® АКТИВ ОМЕГА – 3
(производитель Квайссер Фарма ГмБХ и Ко. КГ, Германия)
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ГИПЕРЛИПИДЕМИЕЙ»

Номер и версия протокола НИР:	Протокол НИР Версия №1 от 20 сентября 2015 г.	
Дата начала исследования:	05.04.2016	
Дата завершения исследования:	31.03.2017	
Исследуемый препарат:	Биологически активная добавка к пище (БАД) Доппельгерц ® актив Омега - 3 – Квайссер Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия) в различных дозах.	
Спонсор исследования	ООО «Квайссер Фарма»	
	Юридический и почтовый адрес:	ООО «Квайссер Фарма», 115054 г.Москва, ул. Дубининская, д.69, корп.74; www.queisser.ru
Ответственное лицо Спонсора	Ф.И.О.	Булгаков С.А.
	Должность:	Медицинский советник
Главный исследователь	Сизова Ж.М.	
Исследование выполнялось в соответствии с Федеральным законом РФ № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», ГОСТ Р52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», требованиями ICH GCP		

Москва – 2017

1. ЛИСТЫ ПОДПИСЕЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ

Лист подписей к итоговому отчету о результатах научно-исследовательской работы по оценке эффективности и безопасности различных доз биологически активной добавки к пище Doppelherz® актив Омега-3 (производитель Квайссер Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия) у больных артериальной гипертонией и гиперлипидемией»

Исследовательский центр:

ГБУЗ города Москвы «Городская поликлиника №2 ДЗМ»

Главный исследователь:

Сизова Ж.М., д.м.н., профессор

Я прочел(а) настоящий отчет и подтверждаю, что по имеющимся у меня сведениям, отчет точно отображает проведение и результаты исследования.

Подпись _____ Дата 30.06.2017

Врач-исследователь:

Захарова В.Л., к.м.н., врач-кардиолог

Я прочел(а) настоящий отчет и подтверждаю, что по имеющимся у меня сведениям, отчет точно отображает проведение и результаты исследования.

Подпись _____ Дата 30.06.2017

Врач-исследователь:

Лapidус Н.И., к.м.н., врач-кардиолог

Я прочел(а) настоящий отчет и подтверждаю, что по имеющимся у меня сведениям, отчет точно отображает проведение и результаты исследования.

Подпись _____ Дата 30.06.2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. ЛИСТЫ ПОДПИСЕЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ.....	3
2. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И КЛЮЧЕВЫХ ТЕРМИНОВ.....	6
3. КРАТКИЙ ОБЗОР.....	7
4. ЭТИКА.....	12
4.1. Этические аспекты проведения исследования.....	12
4.2. Информированное согласие.....	12
4.3. Персональные данные и конфиденциальность.....	14
5. ВВЕДЕНИЕ.....	15
5.1. Фармакологическое действие.....	15
5.2. Выбор дозы, режим дозирования и длительность приема.....	17
5.3. Оценка взаимоотношения степени риска-пользы.....	17
6. ОБОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	18
6.1. Название и описание исследуемых продуктов.....	18
6.1.1. Исследуемый препарат.....	18
6.1.2. Краткие результаты доклинических и клинических исследований, значимых для данного исследования.....	19
6.2. Краткое описание известных и потенциальных рисков и пользы для субъектов исследования.....	21
6.3. Описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и курса лечения.....	22
6.4. Описание исследуемой популяции.....	22
6.5. Цель и задачи исследования.....	23
7. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.....	24
7.1. Описание типа/дизайна проводимого исследования.....	24
8. ПЛАН ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	25
8.1. Описание процедур визитов.....	26
8.2. Описание процедур исследования.....	28
8.3. Методы контроля за соблюдением процедур субъектами.....	32
8.4. Сопутствующее медикаментозное и немедикаментозное лечение.....	32
8.5. Включение пациентов.....	32
8.6. Рандомизация.....	34
8.7. Идентификационный регистр.....	36

8.8. Количество пациентов и сроки набора пациентов.....	37
8.9. Завершение исследования и выбывание пациентов из исследования.....	37
8.10. Оценка эффективности исследуемой биологически активной добавки к пище Доппельгерц ® Актив Омега-3.....	39
9. ИССЛЕДУЕМАЯ ПОПУЛЯЦИЯ.....	39
9.1. Характеристика исследуемой популяции.....	39
10. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ.....	44
11. ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ.....	50
11.1. Нежелательные явления.....	50
11.2. Оценка основных параметров жизнедеятельности.....	51
12. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	54
13. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	58

2. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И КЛЮЧЕВЫХ ТЕРМИНОВ

АГ	артериальная гипертония
АД	артериальное давление
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ЖЭС	желудочковая экстрасистолия
ИЖЭС	изолированная желудочковая экстрасистолия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИРК	индивидуальная регистрационная карта
КДР	конечно-диастолический размер
КСР	конечно-систолический размер
ЛП	левое предсердие
НЯ	нежелательные явления
ООО	общество с ограниченной ответственностью
ОХ	общий холестерин
СМАД	суточное мониторирование артериального давления
СНЯ	серьезные нежелательные явления
с.р.о.	саморегулируемая организация
T _{1/2}	период полувыведения
ТГ	триглицериды
ФВ	фракция выброса
ХМ ЭКГ	Холтеровское мониторирование ЭКГ
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХСЛПВП	холестерин липопротеинов высокой плотности
ХСЛПНП	холестерин липопротеинов низкой плотности
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиография
ЭХО-КГ	трансторакальная эхокардиография
p	достоверность различий
M	среднее значение
Me	медиана
SD	стандартное отклонение

3. КРАТКИЙ ОБЗОР

Название НИР:	Исследование эффективности и безопасности различных доз биологически активной добавки к пище Доппельгерц® актив Омега – 3 (производитель Квайссер Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия) у больных артериальной гипертонией (АГ) I-II стадии и гиперлипидемией.
Цель исследования:	Оценка эффективности и безопасности применения различных доз биологически активной добавки к пище Доппельгерц® актив Омега – 3 (капсулы, фирма-производитель – Квайссер Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия) у больных АГ I-II стадии и гиперлипидемией.
Задачи исследования:	1.Изучить эффективность и безопасность применения различных доз биологически активной добавки к пище Доппельгерц® актив Омега – 3 (капсулы, фирма-производитель – Квайссер Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия) у больных АГ I-II стадии и гиперлипидемией. 2.Сопоставить эффективность и безопасность применения различных доз биологически активной добавки к пище Доппельгерц® актив Омега – 3 (капсулы, фирма-производитель – Квайссер Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия) у больных АГ I-II стадии и гиперлипидемией с контрольной группой.
Дизайн исследования:	Открытое, сравнительное, рандомизированное исследование в параллельных группах.
Исследуемый препарат, дозировка	Биологически активная добавка к пище Доппельгерц® актив Омега – 3 (капсулы, фирма-производитель – Квайссер Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия). Препарат назначают по 800 мг (1 капсула) 1 раз в день во время еды, запивая водой – 1 группа больных; Препарат назначают по 1600 мг (2 капсулы) 1 раз в день во время еды, запивая водой – 2 группа больных.
Контрольная группа	Контрольная группа – больные АГ I-II стадии и гиперлипидемией, находящиеся на подобранной

	антигипертензивной терапии
Индивидуальная длительность назначения препарата для каждого пациента	12 недель (3 месяца)
Исследуемая популяция пациентов:	Пациенты АГ I-II стадии и гиперлипидемией. в возрасте старше 18 лет
Критерии включения:	• Мужчины и женщины, в возрасте старше 18 лет, страдающие АГ I-II стадии; • Гиперлипидемия: обязательный критерий - повышение уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л и менее 4,0 ммоль/л; дополнительный критерий — повышение уровня общего холестерина более 5,2 ммоль/л и холестерина липопротеидов низкой плотности более 3,5 ммоль/л, снижение уровня холестерина высокой плотности менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин • Наличие возможности и желания осуществлять посещения и процедуры, предусмотренные данным исследованием (лабораторные анализы, инструментальные методы исследования и т.д.); • Женщины, включенные в исследование не должны быть беременными или кормить грудью. Кроме того, женщины с сохраненным детородным потенциалом, в течение всего периода исследования должны воздерживаться от половых контактов или использовать не менее 2-х различных современных методов контрацепции; • Наличие Информированного письменного согласия пациента на участие в исследовании; • Способность пациента к адекватному сотрудничеству в процессе исследования.

Критерии исключения:	• Повышенная чувствительность к компонентам исследуемого препарата; • Беременность, лактация; • Артериальная гипертензия III стадии; Неконтролируемая АГ (систолическое артериальное давление в покое >180 мм рт.ст. или диастолическое артериальное давление в покое >100 мм рт.ст.), • Хроническая сердечная недостаточность.; • Постоянная форма мерцательной аритмии, желудочковая экстрасистолия высоких градаций; • Психические расстройства; • Злокачественные новообразования; • Сопутствующие декомпенсированные заболевания или острые состояния, наличие которых может повлиять на результаты исследования; • Клинически значимые отклонения лабораторных показателей, требующие дополнительного обследования и интерпретации данных (АЛТ или АСТ в 3 раза больше нормы ; креатинин плазмы крови выше 200 мкмоль/л); • Прием нерекомендуемых лекарственных средств во время проведения исследования; • Участие в любом другом клиническом исследовании.
Критерии исключения пациентов из исследования:	• нежелание больного продолжать участия в исследовании по любой причине; • возникновение нежелательного явления, требующего отмены препарата; • отсутствие необходимого сотрудничества больного с исследователем; • невозможность или отказ следовать требованиям Протокола исследования; • другие административные причины (заболевание исследователя, потеря исследуемого препарата, исчезновение

	необходимых документов); • во всех случаях, не оговоренных протоколом, когда исследователь считает, что дальнейшее участие испытуемого в исследовании наносит ему вред.
Количество пациентов:	Исследование планируется провести на одной клинической базе. Общее количество пациентов, включенных в исследование, составит 90 человек: 30 пациентов – 1 группа, 30 пациентов – 2 группа, 30 пациентов - контрольная группа.
Общая длительность исследования:	Ожидаемая продолжительность участия пациента в исследовании не превысит 13 недель. Длительность терапии составит – 12 недель (3 месяца).
Критерии оценки эффективности:	Эффективность биологически активной добавки к пище Доппельгерц® актив Омега – 3 будет оценена по динамике критериев эффективности от визита 1 (включение и начало терапии) до визита 4 (12 недели терапии). В качестве <i>критерия эффективности</i> будет использована динамика показателей липидного обмена: общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛВП).
Критерии оценки безопасности	Оценка безопасности лечения будет проводиться на основании регистрации нежелательных явлений путем анализа жалоб и субъективных симптомов, оценки и интерпретации результатов инструментальных методов обследования, анализа клинически значимых изменений лабораторных показателей, а также выраженности этих изменений.
Статистический анализ	Мощность одностороннего t-теста для независимых групп при численности групп по 30 пациентов будет равна 80 %. То есть, достигнута достаточная мощность теста. Кроме того, будут учитываться показатели частоты развития нежелательных явлений и изменение средних значений измеряемых лабораторных показателей. При статистическом анализе вычисляют дескриптивную

статистику переменных для обеих групп пациентов и в целом для всех пациентов. В отношении непрерывных переменных указываются количество случаев, среднее значение, стандартное отклонение, минимум, максимум, медиана и квартили. В отношении дискретных переменных – распределение различных частот, медиана и квартили.

Для сопоставления исследуемых параметров сначала производится тестирование на нормальность распределения. При соответствии закону нормального распределения используется критерий Стьюдента (t-тест). При характере распределения, отличающемся от нормального, используются непараметрические статистические методы (критерий Вилкоксона и др.) Межгрупповое сравнение на точках визитов проводится при использовании пробы X^2 и точного критерия Фишера (двусторонний вариант).

4. ЭТИКА

4.1. Этические аспекты проведения исследования

Исследование препаратов выполнено в соответствии с протоколом, этическими принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (Форталеа, Бразилия, 2013 г), трехсторонним соглашением по Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP) и регламентируется действующим законодательством РФ:

- Конституция РФ;
- Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487-1 (с изменениями от 20 декабря 1999 г.);
- с Федеральным законом от 21 ноября 2011 года №323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации";
- Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»;
- Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»;
- Постановление Правительства РФ от 13 сентября 2010 г. N 714 «Об утверждении типовых правил обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата»;
- Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 29 ноября 2012 года №986 н «Об утверждении Положения Совета по этике»;
- «Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том 1.-Гриф и К, 2013.- 328 с;

4.2. Информированное согласие

В соответствии с Федеральным законом РФ № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», при первом посещении клиники врачом-исследователем пациенту предоставлялась информация об исследовании («Информационный листок пациента» на русском языке). В беседе с пациентом на доступном уровне обсуждались следующие положения:

- характер исследования (экспериментальный);
- цель исследования;
- особенности (фармакологическая группа, механизм действия, показания и противопоказания к применению, возможные нежелательные явления, способ введения и

доза) исследуемого лекарственного средства;

- наличие разрешения на проведение исследования;
- процедуры исследования, включая условия отбора проб крови;
- время визита пациента в клинику, длительность госпитализации и амбулаторного наблюдения;
- условия, в которых пациент будет находиться во время исследования;
- режим дня, режим приема пищи, режим контрацепции, ограничения в приеме лекарств;
- обязанности пациента;
- возможность пройти на этапе скрининга полное бесплатное медицинское обследование, включающее в себя лабораторные и инструментальные методы диагностики состояния сердечно-сосудистой системы;
- возможность проводить медикаментозную терапию нарушений липидного обмена биологически активной добавкой к пище Доппельгерц® Актив омега-3
- возможность возникновения побочных реакций и их проявления;
- возможность оказания медицинской помощи во время исследования;
- возможность добровольного прекращения участия в исследовании;
- конфиденциальность информации о пациенте: фамилия и другие сведения личного характера будут сохранены в тайне и могут быть раскрыты только в той мере, в какой это допускается законодательством, и не будут указываться в публикациях;
- подписывая Форму информированного согласия на участие в исследовании, пациент дает свое разрешение на прямой доступ к оригинальным медицинским записям для проверки процедур и данных клинического исследования монитору, аудитору, представителям НЭК и регуляторных органов, не нарушая при этом конфиденциальности личных данных добровольца;
- в случае появления новой информации, способной повлиять на желание пациента продолжать участие в исследовании, она будет ему своевременно предоставлена, равно как, и любая дополнительная информация об исследовании и правах участников, а также контактная информация о лицах и организациях, к которым можно обратиться за дополнительной информацией, а также в случае изменения состояния здоровья;
- возможные обстоятельства и/или причины, по которым участие пациента в исследовании может быть прекращено;
- предполагаемая длительность исследования и количество пациентов, которое

предполагается включить в исследование.

Пациентам было предоставлено достаточно времени для принятия решения относительно участия в исследовании. Также была предоставлена возможность задать дополнительные вопросы, на которые пациенты получили исчерпывающие ответы.

Согласие каждого пациента на участие в исследовании подтверждалось подписанием формы информированного согласия. Согласие пациента дополнительно подтверждалось подписью исследователя, который информировал пациента о предстоящем исследовании. Информированное согласие оформлялось с указанием даты и подписывалось в 2 экземплярах. Один экземпляр хранится в Исследовательском центре вместе с первичной документацией, второй экземпляр документа выдавали пациенту на руки.

Все данные пациента (Ф.И.О., подпись, дата) в форме информированного согласия ставились пациентом собственноручно. Факт информирования потенциального пациента и факт подписания информированного согласия либо отказа от участия документировались в амбулаторной карте и/или истории болезни

4.3. Персональные данные и конфиденциальность

Личная медицинская информация о пациентах, полученная в ходе исследования, расценивалась как конфиденциальная и не разглашалась третьим лицам. Такая информация могла быть передана другому медицинскому работнику только после получения согласия пациента.

Каждому пациенту присваивался идентификационный номер для сохранения конфиденциальности его данных при передаче данных, связанных с процедурами исследования.

Исследователь обеспечивал соблюдение анонимности пациентов. В ИРК пациенты идентифицировались только по присвоенным идентификационным номерам.

Полная идентификационная информация о каждом пациенте хранилась только у исследователя, который должен был предоставить ее по требованию аудитора, страховой компании или регуляторных органов. Хранение идентификационных номеров пациентов проводилось надлежащим образом, учитывая конфиденциальность такой информации.

Все лица, вовлеченные в проведение исследования, относились к полученной информации о пациентах, а также к информации о настоящем исследовании как к конфиденциальной.

5. ВВЕДЕНИЕ

5.1. Фармакологическое действие

Свойства омега-3 ненасыщенных жирных кислот

Омега-3 ненасыщенные жирные кислоты называются незаменимыми, так как они не синтезируются в организме, но крайне необходимы ему для сохранения здоровья. Источником незаменимых жирных кислот является пища. К сожалению, современное питание с избытком насыщает наш организм омега-6 жирными кислотами (мясо птицы, свинина, растительные масла, орехи) и не обеспечивает потребности организма в омега-3. В рационе питания современного человека омега-6 превышает омега-3 в 15-20 раз. В организме человека из омега-6 синтезируются молекулы, запускаящие воспалительные механизмы, из омега-3 – молекулы с противовоспалительным эффектом, вот почему для сохранения здоровья целесообразно поддерживать баланс омега-6 к омега-3 в пределах не более 5-кратного их превышения, а идеальным является соотношение 1:1.

Наилучшим источником омега-3 жирных кислот является морская рыба северных морей – лосось, тунец, макрель, форель, сельдь, скумбрия. Потребление достаточного количества морской рыбы способно покрыть потребность организма в омега-3, однако в реальной жизни довольно трудно реализовать ежедневное систематическое потребление морепродуктов в достаточном количестве. К тому же во время температурной обработки часть омега-3 жирных кислот окисляется и потому теряет свои полезные свойства. Кроме того, рыба северных морей часто накапливает в себе ртуть и мышьяк – вещества, крайне опасные для здоровья.

Решением этих проблем является регулярный прием биологически активных добавок омега-3, которые к тому же не содержат опасные примеси, так как в технологии производства БАД омега-3 предусмотрена стадия их очищения от тяжелых металлов. Для предотвращения окисления молекулы омега-3 в БАД вводят антиоксиданты – например, витамин Е, который к тому же сохраняет свои свойства витамина.

Устранение дефицита омега-3 ненасыщенных жирных кислот улучшает здоровье и ликвидирует различные функциональные нарушения в организме. Суточная потребность организма взрослого человека в омега-3 жирных кислотах (эйкозопентаеновой и дакозогексаеновой) – 1 грамм.

Свойства омега-3 жирных кислот:

- Защищают от развития сердечно-сосудистых заболеваний
- Снижают уровень триглицеридов крови

- Уменьшают риск инфаркта миокарда
- Уменьшают риск возникновения жизненно-опасных аритмий
- Уменьшают риск инсульта
- Замедляют прогрессирование атеросклеротических бляшек
- Снижают артериальное давление
- Улучшают состояние иммунной системы
- Обладают противовоспалительными свойствами
- Уменьшают симптомы поражения суставов при ревматоидном артрите и артритах неревматоидного происхождения
- Повышают сопротивляемость организма к инфекционным заболеваниям
- Положительно влияют на обмен веществ
- Улучшают состояние центральной нервной системы (обладают антидепрессивным действием, предотвращают ухудшение памяти, проявление гиперактивности у детей и развитие болезни Альцгеймера)
- Обеспечивают правильное формирование мозга и нервной системы плода во время беременности и в ранний период жизни (через грудное молоко). В последний триместр беременности происходит интенсивное накопление омега-3 нервной тканью мозга эмбриона.
- Способствуют потере жира и формированию мышечной ткани

Витамин Е предотвращает отложение холестерина в стенках сосудов, обеспечивает защиту клеток, предохраняет сердце от повреждений, связанных с дефицитом магния или с недостатком кислорода. Витамин Е также положительно влияет на состояние суставов.

Таким образом, комплекс полиненасыщенных жирных кислот Омега-3 и витамина Е очень важен для нормализации липидного обмена и снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе атеросклероза.

Область применения: дополнительный источник полиненасыщенных жирных кислот класса Омега-3, витамина Е.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов продукта.

Рекомендации по применению: взрослым по 1 капсуле 1 раз в день во время еды, запивая водой. Продолжительность приема 3 месяца. При необходимости прием можно повторить.

Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

Форма выпуска: капсулы массой 1366 мг.

Упаковка: 7, 30, 60 или 80 капсул.

Срок годности: 3 года.

Условия хранения: хранить в сухом, защищенном от света и недоступном для детей месте, при температуре не выше +25°C.

Указания для больных сахарным диабетом: 1 капсула содержит 8 ккал/ 35 кДж и 0,01 хлебных единиц.

Условия реализации: через аптечную сеть и специализированные магазины, отделы торговой сети.

Не является лекарством.

5.2. Выбор дозы, режим дозирования и длительность приема биологически активной добавки к пище Доппельгерц® актив Омега - 3

Группа №1: пациенты АГ использует на фоне традиционной антигипертензивной терапии биологически активную добавку к пище Доппельгерц® актив Омега – 3 по 1 капсуле 1 раз в день. Капсулы принимают во время еды, запивая небольшим количеством воды комнатной температуры. Длительность наблюдения - 13 недель, длительность лечения -12 недель.

Группа №2: пациенты АГ использует на фоне традиционной антигипертензивной терапии биологически активную добавку к пище Доппельгерц® актив Омега - 3, по 2 капсулы 1 раз в день. Капсулы принимают во время еды, запивая небольшим количеством воды комнатной температуры. Длительность наблюдения - 13 недель, длительность лечения -12 недель.

Контрольная группа: пациенты АГ находятся на традиционной антигипертензивной терапии. Длительность наблюдения - 13 недель, длительность лечения -12 недель.

5.3. Оценка взаимоотношения степени риска – пользы

Биологически активная добавка к пище Доппельгерц® актив Омега - 3 (капсулы для приема внутрь), производитель Квайссер Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия содержит полиненасыщенные жирные кислоты Омега-3 из тела арктического лосося и витамин Е.

Вспомогательные компоненты: глицерол, желатин, очищенная вода.

Биологически активная добавка к пище Доппельгерц® актив Омега - 3 имеет благоприятное соотношение польза/риск, в свете установленной эффективности вещества, входящего в состав биологически активной добавки к пище, при заявленных показаниях и

подтвержденной безопасности его применения, на основании опыта широкого использования в медицинской практике лекарственного препарата «Омакор», имеющего аналогичный состав, в течение ряда лет на территории РФ.

6. ОБОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Биологически активная добавка к пище Доппельгерц® актив Омега - 3: 1 капсула содержит 800 мг рыбного жира (полиненасыщенные жирные кислоты Омега-3) из тела арктического лосося и 16 мг витамина Е.

Все компоненты, входящие в состав биологически активной добавки к пище применяются на территории РФ по аналогичным показаниям в составе других зарегистрированных лекарственных препаратов природного происхождения.

Многочисленными клиническими исследованиями показано, что полиненасыщенные жирные кислоты Омега-3 положительно влияют на снижение липопротеинов низкой плотности, нормализуют соотношение холестерина и триглицеридов в крови, что очень важно в борьбе с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе атеросклероза.

Планируется проведение клинического исследования различных доз биологически активной добавки к пище Доппельгерц® актив Омега - 3 у больных АГ и гиперлипидемией.

6.1 Название и описание исследуемых продуктов

6.1.1 Исследуемый препарат

Название: биологически активная добавка к пище Доппельгерц® актив Омега – 3.

Форма выпуска: капсулы массой 1366 мг для приема внутрь

Состав: 1 капсула содержит 800 мг рыбного жира (полиненасыщенные жирные кислоты Омега-3) из тела арктического лосося и 16 мг витамина Е.

Вспомогательные компоненты: глицерол, желатин, очищенная вода.

1 капсула содержит:	Кол-во	% от суточной потребности
ПНЖК Омега-3	300 мг	30
витамин Е	16 мг	160*

* Не превышает верхний допустимый уровень потребления

Производитель: производитель Квайссер Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия

Упаковка. Маркировка.

Упаковка.

7, 30, 60 или 80 капсул.

Маркировка. На русском языке указано:

На картонной пачке: название препарата с предупредительной маркировкой ® (Доппельгерц® актив Омега – 3), название фирмы-производителя, страна, организация в России, принимающая претензии от потребителей, ее адрес, телефон и электронный адрес, зарегистрированный товарный знак «Сила двух сердец», названия и количество активных компонентов в 1 капсуле препарата, лекарственная форма, фармакологическое действие, способ применения и дозы, условия хранения, предупредительные надписи: «Указания для больных сахарным диабетом», «Область применения», «Противопоказания», «Рекомендации по применению», количество капсул, свидетельство о гос. регистрации, годен до.

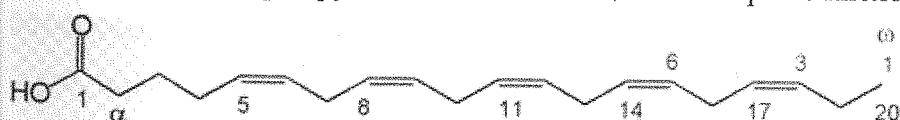
На немецком языке дополнительно указано:

На картонной пачке: название фирмы-производителя (Queisser Pharma), зарегистрированный товарный знак «Doppelherz®».

Для исследования препарат будет предоставляться с обязательной дополнительной маркировкой «Для клинических исследований».

6.1.2. Краткие результаты доклинических и клинических исследований, значимых для данного исследования

Омега-3- полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) выполняют в организме целый ряд важных функций. Они являются ключевыми компонентами фосфолипидов, формирующих клеточные и внутриклеточные мембраны. Омега-3 ПНЖК не могут быть синтезированы в организме и должны поступать с пищей, в связи с чем называются незаменимыми. Они имеют в своей структуре 18 атомов углерода с двойными углеродными связями. В последующем эти цепочки подвергаются процессу удлинения и десатурации, в результате чего формируются полиненасыщенные жирные кислоты с длинной цепью.



Строение Омега-3 кислот

Ввиду того, что наш организм не способен производить цепочки этих жирных кислот из более простых элементов, жизненно необходимо получать их уже в готовом виде. Проведенные исследования показали, что наиболее оптимальным способом получения

организмом ненасыщенных жирных кислот, является их потребление вместе с пищей. Высокое содержание Омега-3 в некоторых продуктах делает этот процесс простым и доступным.

Польза Омега-3

Особую ценность для организма представляют альфа-линоленовая, докозагексаеновая и эйкозапентаеновая полиненасыщенные жирные кислоты. Существенную пользу, которую они представляют для здоровья, заметили еще около 100 лет назад. Однако лишь в конце 20 века ученые смогли экспериментально доказать благотворное влияние этих ПНЖК на функционирование самых различных систем организма человека.

Экспериментально доказана позитивная роль жирных кислот в процессе вынашивания плода беременными женщинами. Докозагексаеновая кислота присутствует в грудном молоке. В утробе матери ребенок активно снабжается ею через плаценту. Небольшое содержание Омега-3 в диете, способствует нормальному росту и развитию детей после рождения.

Докозагексаеновая кислота из группы Омега-3 содержится в сером веществе головного мозга и составляет до 3% от его веса. Также велико ее содержание в сетчатке глаза. Недостаточное снабжение организма данной кислотой может ухудшить передачу импульсов между клетками головного мозга и негативно повлиять на активность мыслительных процессов. Дефицит ДЗК приводит к ослаблению остроты зрения. Последние исследования показали ее положительную роль в процессе регулирования объема жировой ткани в организме, что актуально для людей, страдающих лишним весом.

Альфа-линоленовая кислота оказывает благотворное влияние на работу нервной системы и печени. Ее нехватка в организме приводит к разнообразным кожным заболеваниям, ухудшает структуру и сказывается на здоровье волос.

Эйкозапентаеновая кислота обладает высокими противовоспалительными свойствами. Является прекрасным иммуностимулятором. Оказывает высокое защитное воздействие при возникновении различных воспалительных процессов в организме. Кроме этого, она позитивным образом влияет на восстановление нейромедиатора серотонина, что обуславливает применение Омега-3 при лечении депрессий.

Полиненасыщенные жирные кислоты также применяются для лечения ишемической болезни сердца и при проблемах с кровеносными сосудами.

Содержание Омега-3 в продуктах

Рыбий жир содержит наибольшее количество Омега-3 по сравнению с другими продуктами. Однако это справедливо по отношению только к некоторым сортам морских рыб, среди которых особо стоит выделить лосось. Кроме этого, Омега-3 содержится в сардине, сельди, скумбрии, печени трески. Велико содержание ПНЖК в некоторых видах морских моллюсков и водорослях.

Горчичное масло, получаемое из семян горчицы, содержит около 14% альфа-линоленовой кислоты. Всего же горчичное масло вмещает в себя до 96% ненасыщенных жирных кислот из которых 46% составляют полиненасыщенные кислоты.

Льняное масло содержит большое количество линоленовой и докозагексаеновая кислоты (до 60%). Помимо Омега-3, масло полезно содержанием Омега-6 кислот.

Рыжиковое масло получают из семян травянистого растения Рыжика посевного. Богато содержанием альфа-линоленовой незаменимой жирной кислоты. Так же включает в себя целый комплекс ненасыщенных и полиненасыщенных кислот (стеариновая, олеиновая и т.д.).

В настоящее время многие фармацевтические компании наладили выпуск витаминных комплексов, с высоким содержанием Омега-3. Как правило, они представляют собой Биологически Активные Добавки (БАД) в виде прозрачных капсул с маслянистой жидкостью внутри.

Содержащие Омега-3 масла особо рекомендованы вегетарианцам, чей организм не получает достаточное количество незаменимых жирных кислот и витаминов из-за отказа от животной пищи

6.2. Краткое описание известных и потенциальных рисков и пользы для субъектов исследования

Риски и неудобства, связанные с участием в исследовании

Биологически активная добавка к пище Доппельгерц[®] актив Омега - 3 возможно вызовет аллергические реакции.

При применении препарата у больных сахарным диабетом необходимо знать, что 1 капсула содержит 8 ккал/ 35 кДж и 0,01 хлебных единиц.

Процедура забора крови из вены могла повлечь за собой дискомфорт, болевые ощущения, появление синяка в области забора крови.

Процедуры и обследования, выполняемые в рамках данного протокола, являлись

рутинными в клинической практике; частота их выполнения не создавала дополнительной нагрузки на пациента-участника исследования.

Возможная польза, связанная с участием в исследовании

В данном исследовании не предусматривалась денежная компенсация пациентам, однако они имели возможность безвозмездно получать лечение и обследование, предусмотренное настоящим протоколом.

Эффективность и безопасность проводимой терапии контролировались опытными врачами.

6.3. Описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и курса лечения

Биологически активная добавка к пище Доппельгерц® актив Омега - 3 в капсулах применялась внутрь. На протяжении всего исследования соблюдался единый режим дозирования препаратов.

Группа №1: пациенты АГ использовали на фоне традиционной антигипертензивной терапии биологически активную добавку к пище Доппельгерц® актив Омега - 3, по 1 капсуле 1 раз в день. Капсулы принимали во время еды, запивая небольшим количеством воды комнатной температуры. Длительность наблюдения - 13 недель, длительность лечения -12 недель.

Группа №2: пациенты АГ использовали на фоне традиционной антигипертензивной терапии биологически активную добавку к пище Доппельгерц® актив Омега - 3, по 2 капсулы 1 раз в день. Капсулы принимали во время еды, запивая небольшим количеством воды комнатной температуры. Длительность наблюдения - 13 недель, длительность лечения -12 недель.

Контрольная группа: пациенты АГ находились на традиционной антигипертензивной терапии. Длительность наблюдения - 13 недель, длительность лечения -12 недель.

6.4. Описание исследуемой популяции

Исследуемую популяцию представляли пациенты, включенные в исследование согласно требованиям протокола:

- Мужчины и женщины, в возрасте старше 18 лет, страдающие артериальной гипертонией I-II стадии;
- Гиперлипидемия: обязательный критерий - повышение уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л и менее 4,0 ммоль/л; дополнительный критерий — повышение уровня общего холестерина более 5,2 ммоль/л и холестерина липопротеидов низкой плотности более 3,5 ммоль/л, снижение уровня холестерина высокой плотности менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин
- Наличие возможности и желания осуществлять посещения и процедуры, предусмотренные данным исследованием (лабораторные анализы, функциональные пробы и т.д.);
- Женщины, включенные в исследование не должны быть беременными или кормить грудью. Кроме того, женщины с сохраненным детородным потенциалом, в течение всего периода исследования должны воздерживаться от половых контактов или использовать не менее 2-х различных современных методов контрацепции;
- Наличие Информированного письменного согласия пациента на участие в исследовании;
- Способность пациента к адекватному сотрудничеству в процессе исследования.

6.5. Цель и задачи исследования

Цель исследования

Оценка эффективности и безопасности применения различных доз биологически активной добавки к пище Доппельгерц® актив Омега – 3 (капсулы, фирма-производитель – Квайссер Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия) у больных АГ I-II стадии и дислипидемией.

Задачи исследования:

1. Изучить эффективность и безопасность применения различных доз биологически активной добавки к пище Доппельгерц® актив Омега – 3 (капсулы, фирма-производитель – Квайссер Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия) у больных АГ I-II стадии и дислипидемией.
2. Сопоставить эффективность и безопасность применения различных доз биологически активной добавки к пище Доппельгерц® актив Омега – 3 (капсулы, фирма-производитель – Квайссер Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия) у больных АГ I-II стадии и дислипидемией с контрольной группой.

7. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

7.1 Описание типа/дизайна проводимого исследования

Тип исследования – Открытое, сравнительное, рандомизированное исследование в параллельных группах.

Продолжительность участия пациентов в исследовании не превышала 13 недель.

До начала исследования пациентам была представлена исчерпывающая и достоверная информация, касающаяся всех аспектов исследования. Для этого каждому потенциальному участнику исследования был выдан Информационный листок пациента (приложение № 2) с формой Информированного согласия на участие в исследовании (приложение № 3). Пациент в доступной форме был информирован:

- о целях, задачах и длительности исследования
- об исследуемом препарате и препарате сравнения
- о побочных эффектах сравниваемых препаратов
- об ожидаемой эффективности и степени риска
- об условиях участия в клиническом исследовании
- о действиях в случае развития нежелательных явлений
- об условиях обязательного страхования жизни, здоровья пациента и компенсациях
- о гарантиях конфиденциальности участия в клиническом исследовании.

Пациент принимал участие в процедурах и обследованиях, предусмотренных Протоколом, только после подписания и датирования им формы согласия на участие в исследовании. Форма Информированного согласия подписывалась и датировалась пациентом и врачом, проводящим информирование, в 2-х экземплярах, один из которых выдавался пациенту на руки, а другой оставался в центре и хранился в файле первичной документации.

Началом исследования явилось подписание первым пациентом формы Информированного согласия.

На каждого пациента оформлялась амбулаторная карта, в которой указывались индивидуальные данные, медицинский анамнез, результаты обследований и любые другие аспекты, касающиеся участия пациента в исследовании.

Во время периода скрининга (Визит 1) после подписания пациентом Информационного согласия производилась оценка критериев включения/исключения и необходимые биохимические анализы и обследования.

Если по результатам выполненных обследований (клинических и лабораторных) в

период скрининга принималось решение о включении пациента в исследование, он рандомизировался в одну из трех групп лечения: 1 группа – больные АГ, принимающие биологически активную добавку к пище Doppelherz® актив Омега - 3 в дозе 1 капсула в день; 2 группа - больные АГ, принимающие биологически активную добавку к пище Doppelherz® актив Омега - 3 в дозе 2 капсулы в день; 3 группа (контрольная) - больные АГ, получающие антигипертензивную терапию.

Период лечения начинался на визите рандомизации (V1)..

Последующие визиты (V₂ и V₃) назначались с интервалом в 8 и 12 (заключительный визит) недель от начала терапии. На данных визитах были проведены клиническое и лабораторное обследование, оценка комплаентности, нежелательных явлений и сопутствующей терапии.

Регистрация и оценка нежелательных явлений проводились от момента подписания «Информационного листка пациента» до окончания исследования (V₄ или ранее).

8. ПЛАН ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

График визитов и проводимых мероприятий представлен в таблице 1.

Таблица № 1.

График визитов и проводимых мероприятий

Визиты	1	2	3	4
Недели исследования	0	1 (рандомизация)	8	12
Оценка соответствия пациента критериям включения/не включения	√	√		
Сбор анамнеза и данных о сопутствующей терапии	√			
Получение письменного информированного согласия	√			
Распределение в группы лечения		√		
Измерение ЧСС и АД	√	√	√	√
Регистрация жалоб пациента	√	√	√	√
Оценка выраженности основных клинических симптомов	√	√	√	√
ЭКГ	√			√
ЭХОКГ	√			

СМАД	√			
ХМ ЭКГ	√			√
Выдача препарата		√	√	
Оценка комплаентности			√	√
Лабораторные исследования: общий анализ крови; биохимический анализ крови общий анализ мочи	√			√
Оценка эффективности терапии				√
Оценка переносимости терапии			√	√
Возврат неиспользованного препарата				√

8.1. Описание процедур визитов

Исследование включало 4 визита: скрининг, 2-х контрольных визитов (V_2 - V_3) и заключительный визит V_4 . Скрининг проводился с целью оценки возможности участия пациентов в исследовании. Лабораторные исследования в рамках Протокола проводились в лаборатории медицинского центра, вовлеченного в исследование.

Визит 1 (скрининг, включение в исследование).

- Оценка соответствия пациента критериям включения/не включения - скрининг;
- Тест на беременность (у лиц женского пола);
- Получение письменного Информированного согласия на участие в исследовании;
- Сбор анамнеза и данных о сопутствующей терапии;
- Регистрация жалоб;
- Оценка выраженности основных клинических симптомов;
- Измерение ЧСС, АД;
- ЭКГ;
- ЭХОКГ;
- СМАД;
- ЭХОКГ;
- ХМ ЭКГ;
- Биохимический анализ крови;
- Клинический анализ крови;
- Клинический (общий) анализ мочи;
- Заполнение ИРК (визит 1);
- Приглашение на визит 2.

Визит 2 (рандомизация, начало терапии)

- Оценка соответствия пациента критериям включения/не включения - рандомизация;
- Регистрация жалоб;
- Оценка выраженности основных клинических симптомов;
- Измерение ЧСС, АД;
- Распределение в группы лечения;
- Выдача препарата;
- Заполнение ИРК (визит 2);
- Приглашение на визит 3.

Визит 3 (8 недель терапии).

- Регистрация жалоб;
- Оценка выраженности основных клинических симптомов;
- Измерение ЧСС, АД;
- Оценка безопасности терапии;
- Выдача препарата;
- Оценка комплаентности;
- Заполнение ИРК (визит 3);
- Приглашение на визит 4.

Визит 4 (12 недель терапии).

- Сбор данных о сопутствующей терапии;
- Оценка выраженности клинических симптомов;
- Регистрация жалоб;
- Оценка выраженности основных клинических симптомов;
- Измерение ЧСС, АД;
- ЭКГ;
- ХМ ЭКГ;
- Биохимический анализ крови;
- Анализ крови клинический;
- Анализ мочи клинический;
- Оценка эффективности терапии;
- Оценка безопасности терапии;
- Оценка комплаентности;
- Возврат неиспользованного препарата;
- Заполнение ИРК (визит 4).

Незапланированные визиты

По инициативе врача-исследователя или пациента могли проводиться незапланированные визиты, мероприятия на которых проводились по усмотрению врача-исследователя.

8.2. Описание процедур исследования

Демографические данные и медицинский анамнез

У всех пациентов должны были получены следующие базовые характеристики:

- дата рождения, пол, раса
- длительность основного заболевания
- предшествующая терапия
- наличие сопутствующих заболеваний и их терапия
- сведения о лекарственной непереносимости, аллергических заболеваниях/реакциях, имевших место ранее
- для женщин репродуктивного возраста, сведения о применяемых методах контрацепции.

Вес тела и рост

Масса тела (кг) и рост пациента (см) измерялись на скрининге и при завершении исследования. При измерении массы тела пациент был без верхней одежды и обуви,; при измерении роста – без обуви.

Показатели жизнедеятельности

Полное физикальное обследование включало осмотр кожных покровов и видимых слизистых, оценку состояния опорно-двигательного аппарата, лимфатических узлов, щитовидной железы, ЛОР-органов, аускультацию сердца и легких, исследование области живота, почек, центральной нервной системы и психики. В первичной медицинской документации и ИРК регистрировались результаты осмотра во время скрининга, а далее – только динамика относительно исходных данных. Клинически значимые отклонения, выявленные в ходе исследования, считали НЯ и фиксировали в разделе НЯ/СНЯ ИРК.

Общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи

Общий (клинический) анализ крови: эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты, СОЭ.

Биохимический анализ крови: общий белок, креатинин, глюкоза, общий билирубин, АСТ, АЛТ, общий ХС, ХСЛПНП, ХСЛПВП, триглицериды.

Общий анализ мочи: относительная плотность, рН, белок г/л, глюкоза,

кетонные тела, лейкоциты, эритроциты, эпителий плоский, микроскопия осадка.

Забор крови проводился после адекватного (как минимум, 12-ти часового периода натошак из вены с соблюдением правил асептики и антисептики во время визита включения в исследование (V1), на завершающем визите (V4) или визите преждевременного прекращения участия в исследовании. На незапланированных визитах решение о проведении лабораторного обследования принимал врач-исследователь.

Результаты лабораторных исследований вносились в соответствующие разделы ИРК. Исследователь комментировал лабораторные значения, существенно отличающиеся от нормальных показателей в бланке лабораторного анализа ИРК. При этом должны были проводиться дополнительные исследования, которые, по мнению исследователя, являлись необходимыми. Если нарушения лабораторных показателей сопровождались клиническими симптомами или требовали терапевтического вмешательства, то диагноз или медицинское состояние должны были вноситься в раздел «Нежелательные явления» и ИРК.

Если нарушение лабораторного показателя приводило к выведению пациента из исследования, следовало продолжать наблюдение за пациентом до полного разрешения этого явления или, если явление носит постоянный характер – до того момента, как это будет установлено.

Беременность: Тест на беременность

Тест на беременность у женщин, способных к зачатию (по содержанию в моче β -хорионического гонадотропина (β -hCG) с помощью тест-полоски), должен был проводиться на скрининге. Во время участия в исследовании мужчины и женщины должны были следовать адекватной контрацепции. О случае наступления беременности женщина, участвующая в исследовании, должна была незамедлительно проинформировать врача-исследователя.

Электрокардиограмма

Электрокардиография проводилась во время визита включения в исследование (V1) и на завершающем визите (V4). Оценивалась продолжительность интервалов PQ, QRS, QT, характер изменений комплекса QRS, динамика конечной части желудочкового комплекса – сегмент ST. Запись ЭКГ проводилась в трех стандартных, трех униполярных и

шести грудных отведениях в положении больных лежа на спине. Результаты электрокардиографии вносились в соответствующие разделы ИРК.

Эхокардиография

Эхокардиография проводилась однократно во время визита включения в исследование (V1) с визуализацией структуры сердца при «В»- и «М»-сканировании по общепринятой методике в положении пациента лежа на левом боку.

Оценивались объемные показатели камер сердца: конечно-систолической объем (КСО, мл), конечно-диастолический объем (КДО, мл), размеры правого (ПП, см) и левого предсердий (ЛП, см), толщина стенок левого желудочка – ТЗС (см), ТМЖП (см) и фракция выброса (ФВ, %).

Результаты эхокардиографии вносились в соответствующие разделы ИРК.

Суточное мониторирование АД (СМАД)

Суточный профиль АД оценивались у больных АГ с помощью суточного мониторирования АД (СМАД) в течение 24 часов. Выбор манжеты осуществлялся в соответствии с периметром плеча пациента – при периметре плеча от 22 см до 32 см использовалась стандартная манжета (размер внутренней камеры манжеты 12х23 см), при периметре плеча больного >32 см использовалась большая манжета (размер внутренней камеры манжеты 15х30 см).

Показатели АД фиксировались в дневной период с 7:00 до 23:00 каждые 20 мин, в ночной период – с 23:00 до 7:00 каждые 40 мин. Данные СМАД анализировались при 75-80% и более удачных измерений за сутки или при 70% удачных измерений при наличии не менее 2-х успешных измерений в течение каждого часа мониторирования АД.

Оценивались средние значения САД и ДАД за сутки, день и ночь; индексы времени САД и ДАД во время бодрствования и сна; вариабельность САД и ДАД в различные периоды суток; степень ночного снижения АД и тип суточного профиля.

СМАД проводилось однократно во время визита включения в исследование (V1). Результаты СМАД вносились в соответствующие разделы ИРК.

Холтеровское мониторирование ЭКГ

Холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ проводилось в течение суток с использованием аппарата, обеспечивающего запись ЭКГ в 2-х отведениях при обычной двигательной активности больного на первом (V1) и четвертом (V) визитах.

Установка кардиомонитора всем пациентам проводилась с 9.00 до 10.00 утра; время непрерывной записи ЭКГ без замены аккумуляторной батареи - 24 и более часов. В обработку включались данные 24-часовой регистрации.

Анализировались следующие показатели:

- среднесуточная ЧСС;
- качественный состав желудочковых аритмий;
- количество изолированных ЖЭ (ИЖЭ) за сутки (ЖЭ - любое преждевременное сокращение сердца желудочкового происхождения);
- количество парных ЖЭ (ПЖЭ, 2 последовательных желудочковых комплекса) за сутки;
- количество эпизодов неустойчивой ЖТ за сутки (3 и более ЖЭ подряд с частотой > 100 в минуту при продолжительности < 30 с);
- общее количество желудочковых экстрасистол (ОЖЭ) за сутки подсчитывали как алгебраическую сумму ИЖЭ, числа ПЖЭ и эпизодов ЖТ без учета количества входящих в них преждевременных комплексов;
- общее количество НЖЭ;

Уровень желудочковой эктопической активности оценивали по классификации Lown-Wolf, согласно которой аритмии разделяют на градации: I - менее 30 мономорфных ИЖЭ в час; II - более 30 мономорфных ИЖЭ за один критический час; III - полиморфные ЖЭ, индуцированные различными желудочковыми центрами; IVa - ПЖЭ ("куплеты"); IVb - эпизоды ЖТ. Критериями возможного антиаритмического эффекта считали уменьшение ОЖЭ на 50%, ПЖЭ на 90% при полном устранении эпизодов ЖТ.

Оценка эффективности терапии

Выраженный эффект	нормализация уровня триглицеридов
Хороший эффект	снижение гипертриглицеридемии на 10-20 %.
Удовлетворительный эффект	снижение гипертриглицеридемии менее чем на 10%.
Неудовлетворительный эффект	отсутствие снижения гипертриглицеридемии.

8.3. Методы контроля за соблюдением процедур субъектами

Достижение комплаенса (согласия пациента следовать врачебным назначениям и рекомендациям, то есть склонность пациента к сотрудничеству) обеспечивалось: четкостью инструкций и удобством кратности применения препарата (однократно в сутки), конкретными рекомендациями, своевременным информированием больного о возможных нежелательных лекарственных реакциях и мониторингом.

Во время визита рандомизации (V1) пациент принимал биологически активную добавку к пище в присутствии врача- исследователя.

8.4. Сопутствующее медикаментозное и немедикаментозное лечение

Разрешенная терапия

При наличии у пациента сопутствующих заболеваний, не являющихся критериями исключения, их терапия проводилась по обычной схеме. Все препараты для лечения сопутствующих заболеваний считались разрешенными, если они не относились к категории запрещенных в данном исследовании.

Запрещенные для приема лекарственные препараты

В процессе исследования не разрешалось назначение следующих препаратов: статины; фибраты

8.5. Включение пациентов

Пациент включался в исследование в следующих случаях:

- После скринингового визита у пациента не развилось ни одно из клинических состояний, противоречащих критериям включения и/или соответствующих критериям исключения.
- Отрицательный тест беременности у женщин репродуктивного возраста (не ранее чем за 72 часа до рандомизации).

На основании особенностей изучаемой биологически активной добавки к пище **Доппельгерц® актив Омега – 3** (см. раздел Дизайн исследования) для обеспечения достоверности в сравнительном исследовании эффективности и безопасности различных доз и в сравнении с контрольной группой были сформулированы следующие критерии включения/исключения пациентов в исследование.

Критерии включения

- Мужчины и женщины, в возрасте старше 18 лет, страдающие АГ I-II стадии;
- Гиперлипидемия: обязательный критерий - повышение уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л и менее 4,0 ммоль/л; дополнительный критерий — повышение уровня общего холестерина более 5,2 ммоль/л и холестерина липопротеидов низкой плотности более 3,5 ммоль/л, снижение уровня холестерина высокой плотности менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин
- Наличие возможности и желания осуществлять посещения и процедуры, предусмотренные данным исследованием (лабораторные анализы, инструментальные методы исследования и т.д.);
- Женщины, включенные в исследование не должны быть беременными или кормить грудью. Кроме того, женщины с сохраненным детородным потенциалом, в течение всего периода исследования должны воздерживаться от половых контактов или использовать не менее 2-х различных современных методов контрацепции;
- Наличие Информированного письменного согласия пациента на участие в исследовании;
- Способность пациента к адекватному сотрудничеству в процессе исследования

Критерии исключения

- Повышенная чувствительность к компонентам исследуемого препарата;
- Беременность, лактация;
- Артериальная гипертензия III стадии;
- Неконтролируемая АГ (систолическое артериальное давление в покое >180 мм рт.ст. или диастолическое артериальное давление в покое >100 мм рт.ст.),
- Хроническая сердечная недостаточность.;
- Постоянная форма мерцательной аритмии, желудочковая экстрасистолия высоких градаций;
- Психические расстройства;
- Злокачественные новообразования;
- Сопутствующие декомпенсированные заболевания или острые состояния, наличие которых может повлиять на результаты исследования;

- Клинически значимые отклонения лабораторных показателей, требующие дополнительного обследования и интерпретации данных (АЛТ или АСТ в 3 раза больше нормы ; креатинин плазмы крови выше 200 мкмоль/л);
- Прием нерекомендуемых лекарственных средств во время проведения исследования;
- Участие в любом другом клиническом исследовании.
- Пациенты, принимающие следующие лекарственные средства: статины; фибраты

Также в исследование не включались пациенты:

- с наличием клинически значимых изменений лабораторных показателей, свидетельствующих о пока не идентифицированном заболевании и требующих дополнительных обследований;
- не способные выполнять требования данного протокола;

8.6. Рандомизация

Рандомизация пациентов осуществлялась по принципу «первый, второй, третий» на визите 2 (рандомизация, начало терапии). Каждому рандомизируемому пациенту присваивался номер в соответствии с последовательно увеличивающимся значением (1, 2, 3 и т.д.). Первый пациент входил в первую группу, второй во вторую, третий – в третью. Таким образом, пациенты с номерами 1,4,7,10 и т.д. дополнительно к антигипертензивной терапии (АГТ) принимали биологически активную добавку к пище **Доппельгерц® актив Омега – 3** в дозе 800 мг (капсулы, фирма-производитель – Квайссер Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия); пациенты с номерами 2, 5, 8, 11 и т.д. дополнительно к АГТ принимали биологически активную добавку к пище **Доппельгерц® актив Омега – 3** в дозе 1600 мг (капсулы, фирма-производитель – Квайссер Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия); пациенты с номерами 3, 6, 9, 12 и т.д. находились на стандартной АГТ (табл. 2).

Таблица № 2

План рандомизации пациентов

№ пациента	препарат	№ пациента	Препарат
1.	Омега-3 -800	46	Омега-3 -800
2	Омега-3-1600	47	Омега-3-1600
3	АГТ	48	АГТ
4	Омега-3 -800	49	Омега-3 -800
5	Омега-3-1600	50	Омега-3-1600
6	АГТ	51	АГТ

7	Омега-3 -800	52	Омега-3 -800
8	Омега-3-1600	53	Омега-3-1600
9	АГТ	54	АГТ
10	Омега-3 -800	55	Омега-3 -800
11	Омега-3-1600	56	Омега-3-1600
12	АГТ	57	АГТ
13	Омега-3 -800	58	Омега-3 -800
14	Омега-3-1600	59	Омега-3-1600
15	АГТ	60	АГТ
16	Омега-3 -800	61	Омега-3 -800
17	Омега-3-1600	62	Омега-3-1600
18	АГТ	63	АГТ
19	Омега-3 -800	64	Омега-3 -800
20	Омега-3-1600	65	Омега-3-1600
21	АГТ	66	АГТ
22	Омега-3 -800	67	Омега-3 -800
23	Омега-3-1600	68	Омега-3-1600
24	АГТ	69	АГТ
25	Омега-3 -800	70	Омега-3 -800
26	Омега-3-1600	71	Омега-3-1600
27	АГТ	72	АГТ
28	Омега-3 -800	73	Омега-3 -800
29	Омега-3-1600	74	Омега-3-1600
30	АГТ	75	АГТ
31	Омега-3 -800	76	Омега-3 -800
32	Омега-3-1600	77	Омега-3-1600
33	АГТ	78	АГТ
34	Омега-3 -800	79	Омега-3 -800
35	Омега-3-1600	80	Омега-3-1600
36	АГТ	81	АГТ
37	Омега-3 -800	82	Омега-3 -800
38	Омега-3-1600	83	Омега-3-1600
39	АГТ	84	АГТ
40	Омега-3 -800	85	Омега-3 -800
41	Омега-3-1600	86	Омега-3-1600
42	АГТ	87	АГТ
43	Омега-3 -800	88	Омега-3 -800
44	Омега-3-1600	89	Омега-3-1600
45	АГТ	90	АГТ

Порядковый номер вносился в Индивидуальную регистрационную карту. Список пациентов составлялся исследователем и хранится в файле исследования. Присвоение рандомизированных номеров осуществлял Исследователь на основании скрининговых номеров. Порядок приема различных доз биологически активной добавки к пище Doppelherz® актив Омега – 3, соответствующий каждому из рандомизированных номеров, указан в

протоколе исследования.

Исследователь вел форму «Список рандомизированных кодов», в которой указывал данные пациента и соответствующие рандомизационные коды.

Процедура раскрытия рандомизационных кодов не применима для данного исследования, поскольку данное исследование являлось открытым.

8.7. Идентификационный регистр

Идентификация пациентов в исследовании. Индивидуальный номер пациента

Конфиденциальность информации о пациентах-участниках исследования защищена действующими законами и нормативными актами. Информация, полученная от каждого пациента в ходе исследования, является конфиденциальной и не должна быть предана огласке. Индивидуальные данные, результаты обследований и медицинский анамнез указывались сначала в первичной документации каждого пациента, а затем переносились в индивидуальную регистрационную карту пациента.

Исследователи обеспечивали соблюдение анонимности пациентов. В ИРК и прочих документах пациенты не идентифицировались по своим именам и фамилиям. Для этого после подписания формы Информированного согласия, и при условии соответствия/несоответствия критериям включения/невключения в исследование по результатам скрининга, каждому пациенту-участнику исследования присваивался рандомизационный номер. Имена всех пациентов, принимавших участие в исследовании, строго конфиденциальны.

Идентификация пациентов осуществлялась по первым буквам фамилии, имени и отчества пациента (ФИО), дате рождения (ДД.ММ.ГГГГ), кодом исследования (ROR01) и индивидуальному двухзначному рандомизационному номеру пациента (00) – двухзначный порядковый номер пациента в исследовании.

Таким образом, при включении в исследование каждому пациенту Исследователем присваивался уникальный идентификационный номер, состоящий из цифровых и буквенных обозначений - 18 символов:

□□ □□□□□□ □□□□□□

Где разряды 1 – 3 – первые буквы фамилии, имени и отчества пациента;

разряды 4 – 11 – дата рождения пациента (ДД.ММ.ГГГГ);

разряды 12 – 18 – присваиваемый пациенту Исследователем, ответственным за проведение клинического исследования, уникальный номер, состоящий из цифровых и (или) буквенных обозначений и внесенный в протокол клинического исследования.

Исследователь вел отдельный Идентификационный Журнал индивидуальных номеров, фамилий, адресов, телефонов и номеров медицинской документации (если имелись). Исследователь хранит в строгой конфиденциальности документы, не предназначенные для подачи Спонсору, в частности, подписанные Формы Информированного Согласия и Идентификационный Журнал.

8.8. Количество пациентов и сроки набора пациентов

Число исследовательских центров – 1. Общее число пациентов, рандомизированных в исследование – 90.

Исследование проводилось в период **I квартал 2016 г. – I квартал 2017 г.**

В исследовательском центре осуществлялось ведение Регистра всех включенных в исследование пациентов, в который вносился порядковый номер, дата включения в исследование, фамилия и имя, отчество, дата рождения.

8.9. Завершение исследования и выбывание пациентов из исследования

Завершение пациентом исследования

Завершенным по Протоколу считалось исследование, когда пациент выполнил все процедуры, предусмотренные общей схемой проведения исследования. Датой завершения пациентом исследования считалась дата его последнего визита в исследовательский центр.

Выбывание пациента из исследования

Для каждого конкретного пациента условиями прекращения исследования являлись: индивидуальная непереносимость исследуемого препарата, возникновение у пациента в ходе исследования тяжелых и/или неожиданных побочных явлений, значительное ухудшение общего состояния в период исследования, отказ пациента от участия в исследовании (отзыв Информированного согласия).

Критерии выбывания пациента из исследования

Пациент выводился из исследования в следующих случаях:

- нежелание больного продолжать участия в исследовании по любой причине;
- возникновение нежелательного явления, требующего отмены препарата;

- отсутствие необходимого сотрудничества больного с исследователем;
- невозможность или отказ следовать требованиям Протокола исследования;
- другие административные причины (заболевание исследователя, потеря исследуемого препарата, исчезновение необходимых документов);
- во всех случаях, не оговоренных протоколом, когда исследователь считал, что дальнейшее участие испытуемого в исследовании наносит ему вред.

Сбор данных и дальнейшее наблюдение за выведенными из исследования пациентами.

В случае выхода пациента из исследования предусматривался подбор при наличии показаний для проведения другой медикаментозной терапии и дальнейшее наблюдение за ним в течение не менее 2-х недель (с целью оценки безопасности) либо во время повторных визитов (по решению врача-исследователя), либо путем телефонных переговоров (по желанию пациента). В личной беседе (или в процессе телефонного разговора) необходимо было уточнить общее состояние пациента, направленность и интенсивность течения основного заболевания на основании субъективной оценки состояния с целью выявления НЯ и возможной связи с исследуемым препаратом.

Преждевременное прекращение исследования

Исследование могло быть завершено преждевременно:

- при выявлении в ходе исследования серьезных нежелательных явлений (СНЯ), связанных с применением биологически активной добавки к пище Доппельгерц® актив Омега – 3, и делающих его дальнейшее применение недопустимым с этической точки зрения
- при получении новой информации, свидетельствующей о высоком риске для участников исследования
- в случае наступления обстоятельств, расцениваемых как «Форс-мажор»
- по административному распоряжению Спонсора
- по требованию федеральных регуляторных инстанций.

Прекращение проведения исследования

Исследование должно было быть прервано в случае невозможности выполнения условий протокола или по решению спонсора.

О приостановке исследования исследователь должен был известить Регуляторные

органы.

8.10. Оценка эффективности исследуемой биологически активной добавки к пище доппельгерц® актив омега – 3

Эффективность применения биологически активной добавки к пище Омега -3 оценивалась по динамике критериев эффективности от визита 2 (рандомизация и начало терапии) до визита 4 (12 недель терапии).

В качестве *основного критерия эффективности* использовалась динамика показателей уровней триглицеридов от визита 2 (рандомизация и начало терапии) до визита 4 (12 недель терапии).

В качестве *дополнительных критериев эффективности* использованы: динамика показателей ОХС, ХСЛНП, ХСЛВП от визита 2 (рандомизация и начало терапии) до визита 4 (12 недель терапии); динамика показателей желудочковой эктопической активности по данным ХМЭКГ от визита 1 (скрининг) до визита 4 (12 недель терапии)

9. ИССЛЕДУЕМАЯ ПОПУЛЯЦИЯ.

9.1. Характеристика исследуемой популяции.

В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте от 37 до 86 лет с АГ и гиперлипидемией.

Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие и имели возможность и желание осуществлять посещения и процедуры, предусмотренные протоколом данного исследования. Все женщины детородного возраста, включенные в исследование, использовали двойные методы контрацепции. При включении данных пациенток в исследования был проведен тест на беременность, все результаты были отрицательными.

В исследовании принимали участие: 8 мужчин (26,7 %) и 22 женщины (73,3 %) в 1 группе; 7 мужчин (23,3%) и 23 женщины (76,7%) во 2 группе и 9 мужчин (30%) и 21 женщина (70%) – в контрольной группе. Демографическая характеристика пациентов основных и контрольной групп представлены в таблице 3. Достоверных различий по полу, возрасту, росту и массе тела между группами выявлено не было.

Таблица 3.

Демографическая характеристика пациентов групп лечения и контрольной группы

Показатель	1 группа	2 группа	Контрольная группа
Количество мужчин, абс.(%)	8 (26,7%)	7 (23,3%)	9 (30%)
Количество женщин, абс.(%)	22 (73,3%)	23 (76,7%)	21 (70%)
Ср. возраст, лет (M±SD)	62,1±10,6	60,4±9,3	60,6±8,9
Масса тела, кг (M±SD)	83,1±12,4	85,6±12,2	84,7±12,3
Рост, см (M±SD)	169,1±7,7	170,8±8,0	168,8±8,3

Также был проведен анализ распределения пациентов основной и контрольной групп по полу и возрасту внутри групп (таблица 4).

Таблица 4.

Распределение пациентов по полу и возрасту внутри групп

Возрастная группа		1 группа	2 группа	Контрольная группа	Общее количество больных в возрастной группе	
30-40	М, абс.(%)	0 (0%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	2 (2,2%)	3
	Ж, абс.(%)	1 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,1%)	
41-50	М, абс.(%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)	5 (5,6%)	8
	Ж, абс.(%)	0 (0,0%)	3 (10%)	0 (0%)	3 (3,3%)	
51-60	М, абс.(%)	4 (13,3%)	3 (10%)	2 (6,7%)	9 (10%)	30
	Ж, абс.(%)	6 (20%)	8 (26,7%)	7 (23,3%)	21 (23,3%)	
>60	М, абс.(%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)	4 (13,3%)	8 (8,9%)	49
	Ж, абс.(%)	15 (50%)	12 (40%)	14 (46,7%)	41 (45,6%)	

Наибольшее количество пациентов, включенных в исследование находились в возрастной группе старше 60 лет, как в группах лечения (56,7% в 1 группе и 46,7% во 2 группе), так и в контрольной группе (54,5%).

Результаты физикального обследования пациентов групп лечения и контрольной группы представлены в таблице 5.

Таблица 5.

Данные физикального обследования пациентов

Показатель	1 группа M±SD	2 группа M±SD	Контрольная группа M±SD
ЧСС уд. в мин.	72,6±9,4	70,1±7,4	71,3±8,1
САД мм рт.ст.	140,4±10,1	138,6±8,7	139,2±8,5
ДАД мм рт.ст.	84,6±7,1	85,2±5,8	85,7±6,2

При физикальном обследовании пациентов достоверных отличий между группами лечения и контрольной группой по ЧСС ($72,6 \pm 9,4$ и $70,1 \pm 7,4$ уд. в мин. в 1 и 2 группах, соответственно, и $71,3 \pm 8,1$ уд. в мин. в контрольной группе, $p > 0,05$), САД ($140,4 \pm 10,1$ и $138,6 \pm 8,7$ мм рт.ст. в 1 и 2 группах, соответственно, и $139,2 \pm 8,5$ мм рт.ст. в контрольной группе, $p > 0,05$) и ДАД ($84,6 \pm 7,1$ и $85,2 \pm 5,8$ мм рт.ст. в 1 и 2 группах, соответственно, и $85,7 \pm 6,2$ в контрольной группе, $p > 0,05$) получено не было.

При инструментальном обследовании достоверных отличий между группами по показателям суточного профиля АД (по данным СМАД), по морфофункциональным параметрам сердца (по данным ЭхоКГ), по показателям биоэлектрической активности сердца (по данным ЭКГ), по частоте встречаемости ЖЭС (по данным ЭКГ и ХМЭКГ) также получено не было. Данные представлены в таблицах 6-8.

Таблица 6.

Данные суточного мониторингирования АД пациентов, включенных в исследование

Показатели	1 группа M $\pm$ SD	2 группа M $\pm$ SD	Контрольная группа M $\pm$ SD
Ср. суточное САД, мм.рт.ст.	138,4 $\pm$ 9,2	136,5 $\pm$ 9,7	138,6 $\pm$ 8,8
Ср. суточное ДАД, мм.рт.ст.	81,6 $\pm$ 7,4	83,4 $\pm$ 6,2	80,9 $\pm$ 6,5
Ср. дневное САД, мм.рт.ст.	139,1 $\pm$ 9,4	137,8 $\pm$ 9,1	138,9 $\pm$ 8,2
Ср. дневное ДАД, мм.рт.ст.	81,9 $\pm$ 7,1	84,2 $\pm$ 6,8	81,5 $\pm$ 6,4
Ср. ночное САД, мм.рт.ст.	118,6 $\pm$ 8,1	116,3 $\pm$ 7,7	118,2 $\pm$ 6,8
Ср. ночное ДАД, мм.рт.ст.	77,4 $\pm$ 6,3	76,2 $\pm$ 5,9	76,9 $\pm$ 6,2

Исходные показатели суточного профиля АД у больных групп лечения и контрольной группы по данным СМАД находились в пределах допустимых значений в связи с тем, что пациенты до начала исследования и в течение всего периода наблюдения получали ранее подобранную адекватную антигипертензивную терапию.

Таблица 7.

Данные клинико-инструментального обследования пациентов

Показатель	1 группа M $\pm$ SD	2 группа M $\pm$ SD	Контрольная группа M $\pm$ SD
ЛП, см	3,7 $\pm$ 0,4	3,5 $\pm$ 0,3	3,4 $\pm$ 0,5
КДР ЛЖ, см	4,9 $\pm$ 0,4	4,8 $\pm$ 0,5	4,9 $\pm$ 0,5
КСР ЛЖ, см	3,3 $\pm$ 0,5	3,4 $\pm$ 0,6	3,4 $\pm$ 0,3

ФВ ЛЖ, %	63,4±4,4	65,1±4,7	64,8±4,2
----------	----------	----------	----------

Морфофункциональные параметры сердца по данным ЭхоКГ-исследования у всех больных были в пределах нормальных значений.

При анализе биоэлектрической активности сердца по данным ЭКГ-исследования ни в одной группе пациентов не было выявлено клинически значимых нарушений сердечного ритма и/или проводимости, а также очаговых нарушений кровоснабжения.

Эктопическая активность сердца у пациентов, включенных в исследование была минимальна. По данным ХМЭКГ до начала исследования желудочковые нарушения ритма были выявлены у 6 больных 1 группы (20%), 5 больных 2 группы (16,7%) и 1 больного контрольной группы (3,3%). Желудочковые нарушения ритма были представлены преимущественно изолированными ЖЭС. Тяжесть этого нарушения ритма значительно варьировала: от 25-70 ЖЭС в сутки до 3-4 тысяч. Кроме того, у 11 больных 1 группы (36,7%), 8 больных 2 группы (26,7%) и 3 больных контрольной группы (10%) были выявлены наджелудочковые нарушения ритма в виде изолированной наджелудочковой экстрасистолы от 234 до 3000 НЖЭС в сутки. Иных нарушений ритма и проводимости, а также диагностически значимой динамики конечной части желудочкового комплекса в течение суток по данным ХМЭКГ не выявлялось.

Таблица 8.

Эктопическая активность миокарда по данным ХМЭКГ у больных, включенных в исследование

Показатель	1 группа	2 группа	Контрольная группа
Изолированные ЖЭС, абс.(%)	6 (20%)	5 (16,7%)	1 (3,3%)
Изолированные НЖЭС, абс.(%)	11 (36,7%)	8 (26,7%)	3 (10%)

Данные по сопутствующей патологии, зарегистрированной у больных, включенных в исследование представлены в таблице 9.

Таблица 9.

Сопутствующая патология

Сопутствующая патология	1 группа абс. (%)	2 группа абс. (%)	Контрольная группа абс. (%)
Сахарный диабет 2 типа	6 (20%)	7 (23,3%)	4 (13,3%)
Язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки вне обострения	4 (13,3%)	1 (3,3%)	3 (10%)
Желчно-каменная болезнь вне обострения	2 (6,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Холецистэктомия в анамнезе	2 (6,7%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)
Ожирение	8 (26,7%)	5 (16,7%)	6 (20%)
Мочекаменная болезнь	2 (6,7%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)
Диффузный узловой зоб 1 ст.: состояние эутиреоза	0 (0%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)
Остеохондроз позвоночника	7 (23,3%)	11 (36,7%)	8 (26,7%)
Деформирующий остеоартроз с преимущественным поражением тазобедренных/коленных/плечевых суставов	4 (13,3%)	2 (6,7%)	5 (16,7%)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	0 (0%)	3 (10%)	3 (10%)

Все сопутствующие заболевания к началу исследования и в течение всего периода наблюдения были вне обострения или компенсированы приемом регулярной фармакотерапии. У пациентов групп лечения и контрольной группы не выявлено сопутствующих заболеваний, относящихся к критериям исключения из исследования. Среди сопутствующей патологии наиболее часто встречались сахарный диабет, ожирение, остеохондроз позвоночника, деформирующий остеоартроз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Достоверных различий отличий между контрольной и группами лечения по данным анамнеза, физикального обследования, данным инструментального обследования, выполненных для оценки наличия критериев включения/исключения в исследование, не выявлено.

Оклонений от протокола в течение всего исследования зарегистрировано не было.

10. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

В качестве **основного** критерия эффективности лечения в настоящем исследовании была принята динамика показателей уровня ТГ от визита 2 (рандомизация и начало терапии) до визита 4 (12 недель терапии).

Через 12 недель лечения выявлено достоверное снижение уровня ТГ плазмы крови у больных 2 группы, принимавших 1600 мг/сутки омега-3. У больных 1 группы выявлена тенденция к недостоверному снижению уровня ТГ плазмы. В контрольной группе статистически значимых изменений уровня ТГ плазмы крови не выявлено.

Таким образом, снижение уровня ТГ плазмы крови составило 2,57% и 16,25% в 1-ой и 2-ой группах, соответственно. В контрольной группе указанный показатель увеличился на 0,42%.

Динамика показателей уровней ТГ до начала и через 12 недель лечения омега-3 представлены в табл.10.

Таблица 10.

Динамика показателей уровней ТГ плазмы крови у больных АГ и гиперлипидемией до начала и через 12 недель лечения различными дозами омега-3

Группы больных	Уровень ТГ, ммоль/л		p	Δ%
	Визит 2 (рандомизация)	Визит 4 (12 недель лечения)		
1 группа	2,72	2,58	0,07	-2,57
	2,59 [1,81; 4,02]	2,47 [1,79; 4,09]		
2 группа	2,75	2,26	<0,0001	-16,25
	2,63 [1,76; 4,08]	2,17 [1,46; 3,47]		
Контрольная группа	2,86	2,86	0,45	+0,42
	2,78 [2,02; 4,01]	2,74 [2,11; 3,96]		

Также был проведен анализ динамики показателей ТГ плазмы крови при распределения пациентов 1 и 2 групп лечения и контрольной группы по исходному уровню гипертриглицеридемии. Так внутри каждой группы лечения и контрольной группы пациенты были распределены на две подгруппы: с исходным уровнем ТГ <2,3 ммоль/л и ТГ >2,3 ммоль/л.

Через 12 недель лечения у пациентов с исходно незначительным повышением уровня ТГ плазмы до 2,3 ммоль/л отмечена тенденция к снижению уровня ТГ только во 2 группе больных, принимавших 1600 мг омега-3 в сутки (-5,11%, $p=0,18$), тогда как и в 1-ой группе больных отмечено недостоверное увеличение уровня ТГ. У пациентов с исходно более высокой гипертриглицеридемией >2,3 ммоль/л выявлено достоверное снижение уровня ТГ плазмы, особенно выраженное во 2 группе больных (-7,8%, $p=0,013$ в 1 группе и -20,5%, $p<0,0001$ во 2 группе).

Таблица 11.

Динамика показателей уровней ТГ плазмы крови у больных АГ и гиперлипидемией через 12 недель лечения различными дозами омега-3 в зависимости от исходного уровня гипертриглицеридемии

Группы больных		Уровень ТГ, ммоль/л		p (достоверность различий между показателями на визитах 2 и 4)	Δ%
		Визит 2 (рандомизация)	Визит 4 (12 недель лечения)		
1 группа	ТГ<2,3 ммоль/л	2,04 2,12 [1,71; 2,28]	2,25 2,24 [1,79; 2,65]	0,08	+11,8
	ТГ>2,3 ммоль/л	2,98 2,82 [2,34; 4,32]	2,71 2,54 [1,9; 4,09]	0,013	-7,8
	p (достоверность различий между показателями в зависимости от уровня ТГ)	<0,000005		0,014	
2 группа	ТГ<2,3 ммоль/л	1,98 1,99 [1,76; 2,16]	1,88 1,84 [1,55; 2,43]	0,18	-5,11
	ТГ>2,3 ммоль/л	3,08 2,93 [2,31; 4,08]	2,41 2,24 [1,46; 3,47]	<0,000001	-20,5
	p (достоверность различий между показателями в зависимости от уровня ТГ)	<0,000001		0,014	
Контрольная группа	ТГ<2,3 ммоль/л	2,16 2,17 [2,02; 2,27]	2,18 2,19 [2,11; 2,25]	0,31	+1,03
	ТГ>2,3 ммоль/л	3,03 2,84 [2,46; 4,01]	3,03 2,85 [2,49; 3,96]	0,47	+0,27
	p (достоверность различий между показателями в зависимости от уровня ТГ)	<0,000001		<0,0001	

В контрольной группе независимо от исходного уровня гипертриглицеридемии не отмечено достоверных изменений уровня ТГ через 12 недель наблюдения.

Динамика показателей уровней ТГ плазмы крови через 12 недель лечения различными дозами омега-3 в зависимости от исходного уровня гипертриглицеридемии представлена в табл.11.

В качестве дополнительного критерия эффективности использована динамика показателей ОХС, ХСЛНП и ХСЛВП от визита 2 (рандомизация и начало терапии) до визита 4 (12 недель терапии).

Динамика показателей ОХС, ХСЛНП и ХСЛВП через 12 недель лечения омега-3 представлены в табл.12.

Таблица 12.

Динамика показателей уровней ОХС, ХСЛНП и ХСЛВП плазмы крови у больных АГ и гиперлипидемией через 12 недель лечения различными дозами омега-3

Группы больных		1 группа	2 группа	Контрольная группа
ОХС, ммоль/л	Визит 2 (рандомизация)	6,25 6,16 [4,83; 8,44]	5,64 5,75 [3,62; 8,72]	5,95 5,65 [3,79; 9,13]
	Визит 4 (12 недель лечения)	6,07 6,07 [4,03; 9,7]	5,13 5,11 [2,80; 7,84]	5,94 5,76 [3,63; 8,87]
	$\Delta\%; p$	-3,02%; 0,08	-8,37%; 0,001	+0,21%; 0,41
ХСЛВП, ммоль/л	Визит 2 (рандомизация)	1,21 1,16 [0,71; 1,87]	1,24 1,20 [0,77; 2,14]	1,12 1,07 [0,68; 2,04]
	Визит 4 (12 недель лечения)	1,19 1,17 [0,85; 1,55]	1,23 1,17 [0,82; 2,15]	1,10 1,04 [0,71; 1,87]
	$\Delta\%; p$	+1,24%; 0,33	+1,25%; 0,47	-0,81%; 0,10
ХСЛНП, ммоль/л	Визит 2 (рандомизация)	3,80 3,87 [2,33; 5,25]	3,17 3,07 [1,25; 5,93]	3,61 3,25 [1,66; 6,74]
	Визит 4 (12 недель лечения)	3,63 3,61 [1,59; 6,45]	2,89 2,80 [1,10; 5,54]	3,61 3,41 [1,68; 6,25]
	$\Delta\%; p$	-4,38%; 0,055	-6,77%; 0,007	+0,85%; 0,43

Через 12 недель лечения выявлено достоверное снижение уровней ОХС и ХСЛПНП плазмы крови у больных 2 группы, принимавших 1600 мг/сутки омега-3, на 8,37% ($p=0,001$) и 6,77% ($p=0,007$), соответственно. У больных 1 группы, принимавших 800 мг/сутки омега-3, выявлена тенденция к недостоверному снижению ОХС на 3,02% ($p=0,08$) и ХСЛПНП на 3,38% ($p=0,055$). В контрольной группе выявлен статистически незначимый прирост и уровня ОХС, и уровня ХСЛПНП плазмы крови на 0,21% ($p=0,41$) и 0,85% ($p=0,43$), соответственно.

Уровень ХСЛПВП через 12 недель наблюдения недостоверно повысился в обеих группах лечения: на 1,24% ($p=0,33$) в 1 группе и на 1,25% ($p=0,47$) во 2 группе. В контрольной группе отмечена недостоверная отрицательная динамика указанного показателя со снижением его уровня на 0,81% ($p=0,10$).

При оценке эффективности проведенного лечения использовали следующие критерии:

- Выраженный эффект - нормализация уровня триглицеридов
- Хороший эффект - снижение гипертриглицеридемии на 10-20 %.
- Удовлетворительный эффект - снижение гипертриглицеридемии менее чем на 10%.
- Неудовлетворительный эффект - отсутствие снижения гипертриглицеридемии.

Результаты оценки эффективности терапии различными дозами омега-3 больных АГ с гиперлипидемией представлены в табл.13.

Таблица 13.

Оценка эффективности лечения больных АГ с гиперлипидемией различными дозами омега-3

Эффект	1 группа абс. (%)	2 группа абс. (%)	Контрольная группа абс. (%)
Выраженный	0 (0%)	3 (10%)	0 (0%)
Хороший	13 (43,3%)	17 (56,7%)	0 (0%)
Удовлетворительный	8 (26,7%)	4 (13,3%)	13 (43,3%)
Неудовлетворительный	9 (30%)	6 (20%)	17 (56,7%)

К концу 12 недели лечения на терапию омега-3 не ответили в целом 25% пациентов (9 больных 1 группы и 6 больных 2 группы), получавших активное лечение. Таким образом, положительная динамика гипертриглицеридемии различной степени выраженности зарегистрирована у 75% больных АГ с гиперлипидемией, получавших различные дозы омега-3.

При этом, максимальная эффективность проводимой терапии выявлена во 2 группе больных, принимавших 1600 мг омега-3: выраженный эффект с нормализацией уровня ТГ выявлен у 10% больных и хороший эффект со снижением уровня ТГ на 10-20% и более выявлен у 56,7% больных.

В 1 группе больных, получавших 800 мг омега-3, нормализации уровня ТГ достигнуто не было, однако у 43,4% пациентов зарегистрирован хороший эффект со снижением уровня ТГ на 10-20% и более. В контрольной группе больных, не получавших активной терапии омега-3, через 12 недель наблюдения у 56,7% зарегистрирован неудовлетворительный эффект.

Достоверно оценить влияние препарата омега-3 на эктопическую активность миокарда не представляется возможным, так как в настоящем исследовании выявлено незначительное количество пациентов с желудочковыми нарушениями ритма, как в группах активной терапии, так и в контрольной группе. Данный раздел оценки эффективности носит описательный характер.

Из 6 пациентов 1 группы с изолированной ЖЭС, принимавших 800 мг омега-3 в сутки, положительная динамика в виде уменьшения числа экстрасистол выявлена у 2 пациентов: у 1-го пациента с общим количеством ЖЭС 652 в сутки, через 12 недель лечения выявлены 212 ЖЭС/сутки (снижение на 67,5%) и у 2-го пациента количество экстрасистол снизилось с 1024 до 410 ЖЭС/сутки (снижение на 59,9%). У 4-х пациентов с ЖЭС положительной динамики не выявлено, в некоторых случаях зарегистрировано недостоверное увеличение числа желудочковых экстрасистол.

Во 2 группе больных, принимавших 1600 мг омега-3 в сутки, также не выявлено однозначной тенденции к уменьшению числа ЖЭС. Выраженное антиаритмическое действие зарегистрировано лишь у 1-пациента: уменьшение количества ЖЭС с 3864/сутки до 808 ЖЭС/сутки через 12 недель лечения (снижение на 79%). У троих пациентов выявлено статистически незначимое уменьшение числа ЖЭС (на 6,4 – 15,2%), у одного пациента зарегистрировано недостоверное увеличение количества ЖЭС.

В контрольной группе у единственного пациента с желудочковой экстрасистолией через 12 недель наблюдения также зарегистрировано статистически незначимое увеличение числа ЖЭС.

Влияния на наджелудочковые нарушения ритма не выявлено ни в группах активной терапии, ни в контрольной группе.

Оценка состояния здоровья пациента с помощью субъективного метода оценки эффективности лечения и связанного с ним качества жизни.

Субъективная оценка эффективности лечения и связанного с ним качества жизни проводилась как пациентом, так и врачом-исследователем по результатам ответов на вопрос: «Как изменилось состояние здоровья с момента предшествующего визита?». Пациенту и врачу-исследователю предлагались следующие варианты ответов:

- «Состояние ухудшилось»
- «Состояние существенно не изменилось»
- «Состояние несколько улучшилось»
- «Состояние улучшилось значительно»
- «Полное выздоровление»

Результаты субъективного анализа эффективности проводимого лечения представлены в табл.14

Таблица 14.

Субъективная оценка эффективности фармакотерапии

	Врач			Пациент		
	1 группа, абс. (%)	2 группа, абс. (%)	Контрольная группа, абс. (%)	1 группа, абс. (%)	2 группа, абс. (%)	Контрольная группа, абс. (%)
Состояние ухудшилось	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Состояние существенно не изменилось	8 (26,7%)	3 (10%)	26 (86,7%)	5 (16,7%)	2 (6,7%)	12 (40%)
Состояние несколько улучшилось	16 (53,3%)	12 (40%)	4 (13,3%)	20 (66,7%)	10 (33,3%)	15 (50%)
Состояние улучшилось	6 (20%)	15 (50%)	0 (0%)	5 (16,7%)	18 (60%)	3 (10%)

значительно						
Полное выздоровление	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

По оценке врача-исследователя и по оценке самих пациентов не отмечено ухудшения состояния здоровья пациентов на фоне лечения, также как и случаев полного выздоровления во всех группах пациентов.

По оценке врача-исследователя через 12 недель лечения у значительной части больных и 1-ой, и 2-ой групп (суммарно) зарегистрировано улучшение состояния здоровья (46,7%), у 35% больных отмечено значительное улучшение состояния. У 18,3% больных обеих групп активной терапии, по мнению врача, состояние существенно не изменилось. В контрольной группе больных, находившихся только на подобранной ранее антигипертензивной терапии, через 12 недель наблюдения некоторое улучшение состояния отмечено у 13,3% больных, и у 86,7% больных, по мнению врача-исследователя, состояние осталось неизменным.

Большинство пациентов 1-ой и 2-ой групп также отметили улучшение (50%) и значительное улучшение (38,3%) своего состояния здоровья на фоне терапии, а 11,7% пациентов посчитали свое состояние неизменным. Пациенты контрольной группы через 12 недель наблюдения отметили отсутствие изменений в своем состоянии в 40% случаев и ту или иную степень улучшения состояния в 60% случаев.

11. ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ.

11.1. Нежелательные явления.

Оценка безопасности лечения включала регистрацию любых нежелательных явлений на протяжении всего приема биологически активной добавки к пище Доппельгерц® Актив омега-3.

Информация обо всех нежелательных явлениях, зарегистрированных во время исследования, представлена в табл.15.

Таблица 15

Нежелательные явления, зарегистрированные в течение исследования

Нежелательное явление	1 группа абс. (%)	2 группа, абс. (%)	Контрольная группа, абс. (%)
Изжога	1 (3,3%)	-	-
Послабление стула	1 (3,3%)	2 (6,7%)	-
Аллергическая реакция	-	1 (3,3%)	-

(по типу крапивницы)			
----------------------	--	--	--

Нежелательные явления зарегистрированы у 5 больных. У 1 пациента из 1 группы была выявлена изжога, которую пациент отметил после приема первых 3-4 доз препарата (препарат принимал натощак в утренние часы), после коррекции режима дозирования (прием во время завтрака) указанное нежелательное явление разрешилось. У 3-х больных (1 пациент из 1 группы и 2 пациента из 2 группы) зарегистрировано послабление стула, которое сохранялось на протяжении всего исследования, однако не послужило причиной отмены препарата, т.к. было неинтенсивным. У 1 пациента из 2 группы после приема первых двух доз была выявлена аллергическая реакция по типу крапивницы (высыпания на коже лица, верхних конечностей, сопровождавшиеся интенсивным зудом). Препарат был отменен на 3 дня с исчезновением симптомов, однако при возобновлении приема препарата симптоматика появилась вновь. Указанное обстоятельство послужило причиной отмены лечения.

За время исследования никаких серьезных нежелательных явлений ни с одним из пациентов групп лечения и контрольной группы не произошло.

11.2. Оценка основных параметров жизнедеятельности.

Для оценки безопасности проводимого лечения проводился динамический контроль основных параметров жизнедеятельности. На всех визитах регистрировались нежелательные явления, контроль параметров гемодинамики (САД, ДАД, ЧСС). Через 12 недель лечения оценивались основные параметры ХМ ЭКГ и лабораторных анализов (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови).

Данные клинического анализа крови, полученные на визитах 1 и 4 у пациентов групп лечения и контрольной группы, представлены в табл. 16.

При включении в исследование ни у одного пациента основной и контрольной групп не было выявлено значимых отклонений от нормы основных показателей клинического анализа крови, кроме того не выявлено статистически значимых различий показателей между группами. Через 12 недель лечения не отмечено значимых отклонений показателей от нормы, отсутствовала динамика показателей групп лечения и контрольной группы. Статистически достоверных различий между показателями клинического анализа крови через 12 недель фармакотерапии между группами не зарегистрировано.

Таблица 16.

Динамика показателей клинического анализа крови у пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа 1		Группа 2		Контрольная группа	
	Визит 1 М, Ме [min; max]	Визит 4 М, Ме [min; max]	Визит 1 М, Ме [min; max]	Визит 4 М, Ме [min; max]	Визит 1 М, Ме [min; max]	Визит 4 М, Ме [min; max]
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,9 4,8 [4,0; 5,5]	4,8 4,8 [4,1; 5,6]	4,8 4,8 [4,0; 5,2]	4,7 4,8 [4,1; 5,4]	4,7 4,8 [3,9; 5,1]	4,8 4,8 [4,0; 5,1]
Гемоглобин, г/л	140,8 140,0 [125,0; 156,0]	140,4 141,0 [131,0; 154,0]	141,5 141,0 [124,0; 160,0]	141,0 140,0 [126,0; 159,0]	140,9 141,0 [128,0; 153,0]	141,0 140,6 [127,0; 151,0]
Цветовой показатель	0,88 0,88 [0,82; 0,97]	0,89 0,89 [0,81; 0,98]	0,90 0,89 [0,82; 1,03]	0,90 0,89 [0,82; 1,04]	0,88 0,89 [0,82; 1,01]	0,89 0,89 [0,82; 1,02]
Лейкоциты $\times 10^9/л$	5,8 5,6 [3,9; 8,2]	5,7 5,6 [4,4; 7,6]	5,9 5,9 [4,2; 8,2]	6,0 5,9 [4,3; 7,9]	5,7 5,6 [4,1; 8,0]	5,8 5,8 [4,3; 8,1]
Тромбоциты $\times 10^9/л$	259,0 255,0 [147,0; 385,0]	255,7 245,0 [151,0; 369,0]	252,8 240,0 [145,0; 384,0]	254,4 253,0 [134,0; 391,0]	253,6 247,0 [152,0; 376,0]	252,4 243,0 [149,0; 378,0]
СОЭ, мм/ч	8,6 7,0 [2,0; 22,0]	7,3 7,0 [2,0; 16,0]	9,0 7,0 [2,0; 20,0]	8,0 7,0 [2,0; 18,0]	10,0 9,0 [3,0; 24,0]	8,0 7,0 [2,0; 19,0]

Результаты биохимических анализов крови у пациентов основной и контрольной групп представлены в таблице 17.

Таблица 17.

Динамика показателей биохимического анализа крови на фоне лечения

Показатель	Группа 1		Группа 2		Контрольная группа	
	Визит 1 М, Ме [min; max]	Визит 4 М, Ме [min; max]	Визит 1 М, Ме [min; max]	Визит 4 М, Ме [min; max]	Визит 1 М, Ме [min; max]	Визит 4 М, Ме [min; max]
Общий белок, г/л	72,6 72,0 [65,8; 83,7]	74,1 73,5 [68,3; 87,1]	73,2 73,5 [65,8; 82,1]	74,8 75,1 [65,4; 81,7]	74,1 73,1 [67,6; 85,3]	73,5 73,5 [65,4; 83,7]
Креатинин, мкмоль/л	77,9 79,8 [58,3; 105,0]	79,5 79,2 [56,5; 101,8]	82,5 83,2 [58,1; 103,6]	82,1 79,9 [60,8; 103,6]	81,6 77,5 [58,1; 106,4]	82,2 79,1 [60,4; 101,8]
Мочевина, ммоль/л	5,9 5,5 [3,2; 9,1]	6,3 5,9 [4,4; 9,7]	6,0 5,9 [3,9; 8,1]	6,1 6,0 [4,0; 8,2]	6,0 5,9 [4,1; 9,2]	6,1 5,9 [3,9; 8,3]
АЛТ, Ед/л	21,6 18,5 [11,0; 52,0]	21,8 21,0 [14,0; 40,1]	22,2 22,1 [12,6; 41,2]	22,5 21,8 [16,4; 46,9]	21,9 21,0 [16,3; 39,7]	22,6 22,1 [17,0; 41,3]

АСТ, Ед/л	21,2 20,7 [12,0; 38,0]	21,1 21,0 [13,6; 37,3]	22,5 21,2 [11,7; 38,2]	23,4 21,9 [16,2; 38,5]	21,7 21,4 [15,0; 39,3]	22,5 21,2 [13,7; 40,2]
Общий билирубин, мкмоль/л	11,7 10,3 [4,9; 17,5]	12,0 12,0 [5,5; 18,4]	13,1 14,6 [5,1; 18,8]	13,3 13,6 [6,5; 19,0]	12,8 12,0 [5,1; 17,9]	12,5 12,6 [4,9; 18,5]
Глюкоза, ммоль/л	5,1 5,2 [4,3; 6,9]	5,2 5,2 [4,8; 6,6]	5,2 5,2 [4,7; 6,0]	5,2 5,2 [4,6; 6,1]	5,2 5,2 [4,8; 6,7]	5,1 5,1 [4,9; 6,1]

При анализе основных показателей биохимического анализа крови до исследования и через 12 недель лечения не было выявлено статистически значимой динамики внутри групп. Статистически значимых различий основных показателей биохимического анализа на визитах 1 и 4 между группами также выявлено не было.

При оценке результатов общего анализа мочи на визитах 1 и 5 не было обнаружено значимых отклонений от нормы у пациентов групп лечения и контрольной группы.

При анализе показателей внутри групп лечения не было зарегистрировано статистически значимой динамики показателей через 12 недель лечения, как не было выявлено и достоверных различий между группами лечения и контрольной группой.

12. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Статистически значимых различий между пациентами активных групп лечения (группа 1 и группа 2) и пациентами контрольной группы по исходным клиническим характеристикам, физикальным данным, гемодинамическим показателям, морфофункциональным параметрам сердца, основным показателям лабораторных и инструментальных исследований выявлено не было. Группы также были сопоставимы и по основным демографическим характеристикам.

Изучение эффективности и безопасности применения различных доз биологически активной добавки к пище Доппельгерц® актив Омега – 3 (капсулы, фирма-производитель – Квайссер Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия) у больных АГ I-II стадии и гиперлипидемией выявило достоверное снижение через 12 недель лечения уровня ТГ плазмы крови у больных 2 группы, принимавших Доппельгерц® актив Омега-3 в суточной дозе 1600 мг, на 16,25%. У больных 1 группы, принимавших указанную биологически активную добавку к пище в суточной дозе 800 мг, выявлена тенденция к недостоверному снижению уровня ТГ плазмы на 2,57% . В контрольной группе статистически значимых изменений уровня ТГ плазмы крови не выявлено.

Также был проведен анализ динамики показателей ТГ плазмы крови при распределения пациентов активных групп лечения и контрольной группы по исходному уровню гипертриглицеридемии. Так внутри каждой группы лечения и контрольной группы пациенты были распределены на две подгруппы: с исходным уровнем $ТГ < 2,3$ ммоль/л и $ТГ > 2,3$ ммоль/л.

Через 12 недель лечения у пациентов с исходно незначительным повышением уровня ТГ плазмы до 2,3 ммоль/л отмечена тенденция к снижению уровня ТГ только во 2 группе больных, принимавших 1600 мг Омега-3 в сутки (-5,11%, $p=0,18$), тогда как в 1-ой группе больных отмечено недостоверное увеличение уровня ТГ. У пациентов с исходно более высокой гипертриглицеридемией $> 2,3$ ммоль/л выявлено достоверное снижение уровня ТГ плазмы, особенно выраженное во 2 группе больных (-7,8%, $p=0,013$ в 1 группе и -20,5%, $p<0,0001$ во 2 группе). В контрольной группе независимо от исходного уровня гипертриглицеридемии не отмечено достоверных изменений уровня ТГ через 12 недель наблюдения.

Таким образом, биологически активная добавка к пище Доппельгерц® актив Омега-3 является эффективным средством для снижения уровня ТГ в крови у больных АГ I-II стадии с гиперлипидемией при использовании ее в суточной дозе 1600 мг. При этом наиболее

значимого эффекта удастся достичь при использовании препарата у больных с уровнем ТГ в диапазоне от 2,3 ммоль/л до 4,0 ммоль/л (умеренная гипертриглицеридемия).

В целом к концу 12 недели лечения на терапию омега-3 не ответили 25% пациентов, получавших лечение различными дозами препарата, тогда как положительная динамика гипертриглицеридемии различной степени выраженности зарегистрирована у 75% больных АГ с гиперлипидемией, получавших различные дозы омега-3.

При этом, максимальная эффективность проводимой терапии выявлена в группе больных, получавших 1600 мг Доппельгерц® актив Омега-3: выраженный эффект с нормализацией уровня ТГ выявлен у 10% больных и хороший эффект со снижением уровня ТГ на 10-20% и более выявлен у 56,7% больных.

В группе больных, получавших стандартную дозу Доппельгерц® актив Омега-3 800 мг/сутки, нормализации уровня ТГ достигнуто не было, однако у 43,4% пациентов зарегистрирован хороший эффект со снижением уровня ТГ на 10-20% и более.

В качестве дополнительного критерия оценки эффективности биологически активной добавки к пище Доппельгерц® актив Омега-3 использовалась динамика показателей ОХС, ХСЛНП и ХСЛВП на фоне 12 недельной терапии.

Через 12 недель лечения выявлено достоверное снижение уровней ОХС на 8,37% и ХСЛНП плазмы крови на 6,77% у больных 2 группы, принимавших 1600 мг/сутки омега-3, соответственно. У больных 1 группы, принимавших 800 мг/сутки омега-3, выявлена лишь тенденция к недостоверному снижению ОХС на 3,02% и ХСЛНП на 4,38%. В контрольной группе выявлен статистически незначимый прирост и уровня ОХС, и уровня ХСЛНП плазмы крови на 0,21% и 0,85%, соответственно.

Существенного влияния на уровень ХСЛВП при лечении разными дозами Доппельгерц® актив Омега-3 не получено, отмечена лишь тенденция к его повышению на 1,24-1,25% в обеих группах лечения. В контрольной группе отмечена недостоверная отрицательная динамика указанного показателя со снижением его уровня на 0,81% ($p=0,10$).

Таким образом, использование биологически активной добавки к пище Доппельгерц® актив Омега-3 в дозе 1600 мг/сутки у больных АГ I-II стадии с гиперлипидемией оказывает дополнительное липидмодулирующее действие в отношении ОХС и ХСЛНП, вызывая незначительное, но достоверное снижение этих показателей. Традиционная доза данного средства – 800 мг/сутки не обладает аналогичным достоверным действием.

Достоверно оценить влияние препарата омега-3 на эктопическую активность миокарда в данном исследовании не представилось возможным, так как в настоящем

исследовании было выявлено незначительное количество пациентов с желудочковыми нарушениями ритма, как в группах активной терапии, так и в контрольной группе. Данный раздел оценки эффективности носит описательный характер.

Из 6 пациентов 1 группы с изолированной ЖЭС, принимавших 800 мг омега-3 в сутки, положительная динамика в виде уменьшения числа экстрасистол выявлена у 2 пациентов: у 1-го пациента с общим количеством ЖЭС 652 в сутки, через 12 недель лечения выявлены 212 ЖЭС/сутки (снижение на 67,5%) и у 2-го пациента количество экстрасистол снизилось с 1024 до 410 ЖЭС/сутки (снижение на 59,9%). У 4-х пациентов с ЖЭС положительной динамики не выявлено, в некоторых случаях зарегистрировано недостоверное увеличение числа желудочковых экстрасистол.

Во 2 группе больных, принимавших 1600 мг омега-3 в сутки, также не выявлено однозначной тенденции к уменьшению числа ЖЭС. Выраженное антиаритмическое действие зарегистрировано лишь у 1-пациента: уменьшение количества ЖЭС с 3864/сутки до 808 ЖЭС/сутки через 12 недель лечения (снижение на 79%). У троих пациентов выявлено статистически незначимое уменьшение числа ЖЭС (на 6,4 – 15,2%), у одного пациента зарегистрировано недостоверное увеличение количества ЖЭС.

В контрольной группе у единственного пациента с желудочковой экстрасистолой через 12 недель наблюдения также зарегистрировано статистически незначимое увеличение числа ЖЭС.

Влияния на наджелудочковые нарушения ритма не выявлено ни в группах активной терапии, ни в контрольной группе.

Очевидно, что для оценки возможного антиаритмического эффекта биологически активной добавки к пище Доппельгерц® Актив омега-3 в различном диапазоне доз необходимо проведение специально спланированного исследования.

Важным аспектом высокой приверженности пациентов лечению является хороший уровень переносимости препарата. Поэтому субъективная оценка эффективности лечения не менее важна при анализе действия препарата.

По результатам субъективной оценки эффективности проводимого лечения не отмечено ухудшения состояния здоровья пациентов на фоне лечения, как по оценке врача-исследователя, так и по оценке самих пациентов. Отсутствие в данных субъективной оценки случаев «полного выздоровления» на фоне проводимой терапии подтверждает адекватность представленных субъективных данных.

По оценке врача-исследователя через 12 недель лечения у значительной части больных и 1-ой, и 2-ой групп (суммарно) зарегистрировано улучшение состояния здоровья (46,7%), у 35% больных отмечено значительное улучшение состояния. У 18,3% больных обеих групп активной терапии, по мнению врача, состояние существенно не изменилось. В контрольной группе больных, находившихся только на подобранной ранее антигипертензивной терапии, через 12 недель наблюдения некоторое улучшение состояния отмечено у 13,3% больных, и у 86,7% больных, по мнению врача-исследователя, состояние осталось неизменным.

Большинство пациентов 1-ой и 2-ой групп также отметили улучшение (50%) и значительное улучшение (38,3%) своего состояния здоровья на фоне терапии, а 11,7% пациентов посчитали свое состояние неизменным. Пациенты контрольной группы через 12 недель наблюдения отметили отсутствие изменений в своем состоянии в 40% случаев и ту или иную степень улучшения состояния в 60% случаев.

Оценка безопасности лечения проводилась на основании анализа любых нежелательных явлений, возникших в течение всего периода лечения биологически активной добавкой к пище Доппельгерц® Актив омега-3.

В целом переносимость была хорошей. Нежелательные явления зарегистрированы у 8,3% больных. У 1 пациента из 1 группы была выявлена изжога, которую пациент отметил после приема первых 3-4 доз препарата (препарат принимал натощак в утренние часы), после коррекции режима дозирования (прием во время завтрака) указанное нежелательное явление разрешилось. У 3-х больных (1 пациент из 1 группы и 2 пациента из 2 группы) зарегистрировано послабление стула, которое сохранялось на протяжении всего исследования, однако не послужило причиной отмены препарата, т.к. было неинтенсивным. У 1 пациента из 2 группы после приема первых двух доз была выявлена аллергическая реакция по типу крапивницы (высыпания на коже лица, верхних конечностей, сопровождавшиеся интенсивным зудом). Препарат был отменен на 3 дня с исчезновением симптомов, однако при возобновлении приема препарата симптоматика появилась вновь. Указанное обстоятельство послужило причиной отмены лечения.

За время исследования никаких серьезных нежелательных явлений ни с одним из пациентов групп лечения и контрольной группы не произошло.

Также не было зарегистрировано никаких статистически значимых изменений в показателях жизнедеятельности пациентов на протяжении всего исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Внутренние болезни по Тинсли Р.Харрисону. Издательство «Практика» Москва, 2005 г. стр. 1024
2. Клиническая фармакология по Гудману и Гильману, Издательство «Практика» Москва, 2007 г. стр. 2024
3. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. - К.: МОРИОН, 2002. - 160 с.

проинформировано,
протестировано и
скреплено печатью
58 (пятьдесят восемь)
листов



Директор Делу Е.В. Ших