

Первые результаты международного клинического исследования VICTORY: эффективность и безопасность антигипертензивной монотерапии валсартаном и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом в разных дозовых режимах у пациентов с артериальной гипертонией 1–2-й степени

И.Е.Чазова, Т.В.Мартынюк[✉] от имени группы российских исследователей*

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Целью исследования VICTORY являлась оценка эффективности и безопасности монотерапии валсартаном в разных дозовых режимах (Вальсакор® 80, 160, 320 мг) и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом (ГХТ) в разных дозовых режимах [Вальсакор® Н160 (валсартан 160 мг + ГХТ 12,5 мг), Вальсакор® Н320 (валсартан 320 мг + ГХТ 12,5 мг), Вальсакор® НД320 (валсартан 320 мг + ГХТ 25 мг)] в достижении целевого уровня артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) 1–2-й степени.

Материал и методы. В международное многоцентровое открытое проспективное рандомизированное исследование в России были включены 130 больных АГ 1–2-й степени в 7 городах страны в 8 клинических центрах. Стартовая доза валсартана зависела от предшествующей антигипертензивной терапии: для ранее нелеченных пациентов 80 мг (Вальсакор® 80 мг, КРКА, Словения) с рандомизацией в 4 параллельные группы (n=108), для пациентов, получавших антигипертензивную терапию на момент скрининга, после отмывочного 7-дневного периода назначался Вальсакор® 160 мг с рандомизацией в 8 параллельных групп (n=22). Помимо динамики клинического АД оценивалось влияние терапии на скорость пульсовой волны, эректильную функцию (у мужчин), качество жизни.

Результаты. У 130 пациентов с АГ в возрасте 55,6±11,5 года (65% женщин) клиническое АД на момент включения составило 157,6/95,1 мм рт. ст. К 4-й неделе монотерапии валсартаном 80 или 160 мг АД снизилось до 140,9/85,3 мм рт. ст. Титрация валсартана или присоединение ГХТ к 8-й неделе способствовало дальнейшему снижению АД до 135,2/83,5 мм рт. ст. К 16-й неделе лечения наблюдалось снижение АД до 129,2/79,4 мм рт. ст. (p<0,000001). Терапия достоверно снижала уровень частоты сердечных сокращений, не влияла на индекс аугментации аорты, состояние эректильной функции. Процент пациентов, имевших отклонения от нормальных значений уровней глюкозы, креатинина и калия, не увеличивался с начала исследования до 16-й недели лечения. Нежелательные явления отмечались у 9,2% больных, связь с препаратами оценивалась как маловероятная, в одном случае – как возможная, тяжесть – как средняя или слабая.

Выводы:

1. У больных АГ 1–2-й степени валсартан в виде монотерапии и комбинации с ГХТ достоверно снижает уровни систолического и диастолического АД до нормальных значений.
2. В результате терапии валсартаном и его сочетания с ГХТ целевые значения АД были достигнуты у 91% всех пациентов, участвовавших в исследовании.
3. Терапия валсартаном в виде монотерапии и в сочетании с ГХТ приводила к снижению частоты сердечных сокращений и не влияла на индекс аугментации аорты.
4. Терапевтический эффект оценивался как очень хороший у 89,1% пациентов и хороший – у 7,0%.
5. Общая клиническая эффективность оценивалась как чрезвычайно высокая у 73,4% пациентов, очень высокая – у 15,6% и высокая – у 6,3%.
6. При оценке влияния терапии на качество жизни пациента хорошее самочувствие отметили 78,7% пациентов, в 18,1% случаев лечение не ухудшило общее самочувствие пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертония, комбинированная антигипертензивная терапия, валсартан, гидрохлоротиазид.

[✉]trukhiniv@mail.ru

Для цитирования: Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Первые результаты международного клинического исследования VICTORY: эффективность и безопасность антигипертензивной монотерапии валсартаном и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом в разных дозовых режимах у пациентов с артериальной гипертонией 1–2-й степени. Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 71–82.

The first results of an international clinical trial VICTORY: the efficacy and safety of antihypertensive valsartan monotherapy and the fixed combination of valsartan and hydrochlorothiazide using different dosage regimens in patients with 1–2 degree arterial hypertension

I.E.Chazova, T.V.Martyniuk[✉] on behalf of the group of russian researchers

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaya, d. 15a

The aim of the VICTORY study was to estimate the efficacy and safety of valsartan monotherapy using different dose regimes (Valsacor® 80, 160, 320 mg) and its fixed combination with hydrochlorothiazide (HCTZ) using different dosage regimens [Valsacor® H160 (valsartan 160 mg + HCTZ 12.5 mg), Valsacor® H320 (valsartan 320 mg + HCTZ 12.5 mg) Valsacor® HD320 (valsartan 320 mg + HCTZ 25 mg)] in reaching the target level of blood pressure (BP) in patients with 1–2 degree arterial hypertension (AH).

*Проф. М.В.Архипов (Екатеринбург); проф. А.С.Галевич (Казань); проф. Ю.И.Гринштейн (Красноярск); проф. О.Д.Остроумова (Москва); проф. С.В.Недогода (Волгоград); к.м.н. О.П.Ротарь (Санкт-Петербург); д.м.н. Л.А.Хаишева (Ростов-на-Дону).

Materials and methods. There are 130 patients with 1–2 degree AH were enrolled in the open international multicenter prospective randomized study from 7 cities in 8 Russian Clinical Centers in Russia. The starting dose of valsartan depended upon the previous antihypertensive treatment: for previously untreated patients – 80 mg (Valsacor® 80 mg, KRKA, Slovenia) with randomization into 4 parallel groups (n=108) for the patients receiving antihypertensive therapy during the screening, after washout 7-day period of Valsacor® 160 mg application with randomization into 8 parallel groups (n=22). Besides the dynamics of clinical BP, we evaluated the impact of therapy on pulse wave velocity, erectile function (in men) and the quality of life.

Results. The clinical BP in 130 patients with AH with age of 55.6 ± 11.5 years (65% women) at the moment of inclusion into the study was 157.6/95.1 mm Hg. The BP was reduced to 140.9/85.3 mm Hg on the 4-week of valsartan 80 or 160 mg application. Valsartan titration or the combination of valsartan and HCTZ on the 8-week helped to reduce BP to 135.2/83.5 mm Hg. The 16-week treatment showed the BP reduced to 129.2/79.4 mm Hg. ($p < 0.000001$). The therapy was statistically significant reducing the level of heart rate and did not affect aortic augmentation index and the condition of erectile function. The percentage of patients who had the departure from normal blood glucose levels, creatinine and potassium, did not increase since the beginning of the study till the 16-week of treatment. Adverse effects were observed in 9.2% of patients, the connection with the drugs was assessed as improbable and in one case as possible, the severity – was moderate or slight.

Conclusions:

1. Valsartan monotherapy and the combination of valsartan and HCTZ significantly reduce the systolic BP and diastolic BP to normal levels in patients with 1–2 degree arterial hypertension.
2. As a result of valsartan therapy and the combination with HCTZ the target BP values were achieved at 91% of all patients involved in the study.
3. Valsartan monotherapy and the combination of valsartan and HCTZ led to heart rate reduction and did not affect aortic augmentation index.
4. Therapeutic effect was very good in 89.1% of the patients and good – in 7.0%.
5. The overall clinical efficiency was measured as extremely high in 73.4% of patients, very high – in 15.6% and high – in 6.3%.
6. On assessing the impact of the therapy on the quality of life of patients we noted that 78.7% of patients were in good health, and in 18.1% of cases the treatment did not worsen the general well-being of the patient.

Key words: arterial hypertension, combined antihypertensive therapy, valsartan, hydrochlorothiazide.

trukhiniv@mail.ru

For citation: Chazova I.E., Martyniuk T.V. The first results of an international clinical trial VICTORY: the efficacy and safety of antihypertensive valsartan monotherapy and the fixed combination of valsartan and hydrochlorothiazide using different dose regimes in patients with 1–2 degree arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2015; 12 (2): 71–82.

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой важнейший фактор риска развития болезней системы кровообращения – сердечно-сосудистых (ССЗ) и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), которые являются ведущими причинами смертности населения в нашей стране. Доля умерших от болезней системы кровообращения среди всех причин составляет более 55% [1]. Медико-социальная значимость АГ определяется значительной распространенностью повышенного артериального давления (АД) среди взрослого населения. В российской популяции, как показали данные исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) при анализе выборки, состоявшей из 15 571 человека в возрасте 25–64 лет в 10 субъектах Российской Федерации, распространенность АГ среди мужчин достигает 45,4%, а среди женщин – 41,6% [2].

Цель лечения больных АГ остается неизменной на протяжении многих лет – это максимальное снижение риска развития фатальных и нефатальных ССЗ, ЦВЗ, а также хронической болезни почек [3, 4]. Для ее достижения необходимы снижение АД до целевых уровней, коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение и др.), предупреждение/замедление темпа прогрессирования ССЗ, ЦВЗ и почечных заболеваний. В 2013 г. целевым для всех категорий больных определен уровень АД <140/90 мм рт. ст. [3]. Исключение составляют больные АГ с сахарным диабетом (СД), для которых целевой уровень АД <140/85 мм рт. ст.

Для лечения АГ рекомендованы пять основных классов антигипертензивных препаратов (АГП): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов АТ II (БРА), антагонисты кальция, β-адреноблокаторы и диуретики, для которых в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях доказана способность предупреждать развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [3, 4]. Указанные классы АГП применяются для стартовой и поддерживающей терапии, как в виде монотерапии, так и в составе комбинаций.

БРА – это мощный и часто используемый класс препаратов для лечения АГ с большой доказательной базой в отношении кардио-, нефропротекции и снижения риска ССО. В значительном числе рандомизированных клинических исследований показана способность БРА замедлять темп развития и прогрессирования разных поражений органов-мишеней: уменьшение гипертрофии левого желудочка, включая ее фиброзный компонент, уменьше-

ние микроальбуминурии, протеинурии, замедление темпа снижения функции почек, улучшение прогноза при хронической сердечной недостаточности [3–5]. Антигипертензивная эффективность БРА не зависит от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, пола и возраста пациента. В отличие от ИАПФ у БРА нет феномена «ускользания» антигипертензивного эффекта, поскольку их действие не зависит от пути образования ангиотензина II, что определяет мощность антигипертензивного эффекта [3]. Визитной карточкой сартанов является наиболее высокая приверженность пациентов лечению за счет высокой эффективности и меньшего числа побочных эффектов (кашель) [4, 5].

Целью исследования VICTORY явилась оценка эффективности и безопасности монотерапии валсартаном в разных дозовых режимах (Вальсакор® 80, 160, 320 мг) и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом (ГХТ) в разных дозовых режимах [Вальсакор® Н160 (валсартан 160 мг + ГХТ 12,5 мг), Вальсакор® Н320 (валсартан 320 мг + ГХТ 12,5 мг), Вальсакор® НД320 (валсартан 320 мг + ГХТ 25 мг)] в достижении целевого уровня АД у пациентов с АГ 1–2-й степени.

Для достижения данной цели были поставлены следующие **задачи исследования**:

1. Оценка влияния исследуемых препаратов на эластичность артерий.
2. Сравнение абсолютных средних величин достигнутого снижения центрального и периферического АД относительно исходных значений.
3. Сравнение изменений скорости пульсовой волны (СПВ) в центральных и периферических артериях относительно исходных значений.
4. Оценка влияния исследуемых препаратов на аортальный индекс аугментации.
5. Сравнительный анализ основных конечных точек исследования в подгруппах пациентов, получавших монотерапию и комбинированное лечение.
6. Оценка влияния исследуемых препаратов на эректильную функцию у мужчин путем анкетирования перед началом и через 16 (20) нед лечения, а также сравнение соответствующих эффектов монотерапии и комбинированного лечения.
7. Определение частоты нежелательных явлений.

Материал и методы

Рандомизированное открытое проспективное международное многоцентровое исследование VICTORY

проводилось в Чешской Республике, России, Словении, Хорватии и Украине. В нашей стране координация исследования осуществлялась членом-корреспондентом РАН, профессором И.Е.Чазовой. Пациенты включались в 7 городах страны в 8 клинических центрах, возглавляемых профессором М.В.Архиповым (Екатеринбург); профессором А.С.Галавичем (Казань); профессором Ю.И.Гринштейном (Красноярск); профессором О.Д.Остроумовой (Москва); профессором С.В.Недогодой (Волгоград); к.м.н. О.П.Ротарь (Санкт-Петербург); д.м.н. Л.А.Хаишевой (Ростов-на-Дону).

Популяцию больных в исследовании составили мужчины и женщины с гипертонической болезнью (1–2-я степень АГ):

- систолическое АД (САД) – 140–179 мм рт. ст.;
- диастолическое АД (ДАД) – 90–109 мм рт. ст. (критерии Европейских рекомендаций по АГ 2007 г.) [6].

Кроме того, **критериями включения** в исследование были: возраст старше 18 лет, адекватная контрацепция у женщин детородного возраста, согласие подписать письменное информированное согласие.

Критериями неключения явились:

- Вторичная АГ (реноваскулярная АГ, АГ, обусловленная эндокринными заболеваниями, такими как феохромоцитомы, первичный гиперальдостеронизм, синдром Иценко–Кушинга и акромегалия, злокачественная рефрактерная АГ).
- Гиповолемия, обусловленная диетой с ограничением соли, диализом, диареей или рвотой.
- Гемодинамически значимый аортальный стеноз, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной почки.
- Отек Квинке в анамнезе (наследственный, идиопатический или вызванный АГП).
- Гипертоническая энцефалопатия.
- Стенокардия или хроническая сердечная недостаточность, требующие лечения β-адреноблокаторами или блокаторами кальциевых каналов; острые ССЗ (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака, цереброваскулярный инсульт), развившиеся в течение предшествующих 3 мес.
- Острые заболевания печени, нарушение функции печени или другие острые расстройства (инфекции, обострения хронических заболеваний, травмы, хирургические вмешательства), возникшие в течение предшествующих 3 мес.
- Почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) или клинически значимые отклонения показателей сывороточного уровня креатинина и калия.
- СД, требующий лечения инсулином, или неконтролируемый СД с уровнем глюкозы натощак свыше 11 ммоль/л.
- Сопутствующее лечение, способное повлиять на окончательный терапевтический эффект препаратов исследования. Лекарственными препаратами, запрещенными к применению в ходе исследования, были: АГП любой группы вне зависимости от показания к их назначению (включая β-адреноблокаторы в качестве противоритмических средств), а также препараты, истощающие депо катехоламинов (ингибиторы моноамин-оксидазы и резерпин); лекарственные средства, которые могут вызывать повышение АД, – пероральные глюкокортикостероиды, гормональные контрацептивы, симпатомиметики; лекарственные средства, которые могут вызывать снижение АД, – наркотические анальгетики, нейролептики, циклические антидепрессанты, калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен, амилорид), соли калия и/или калийсодержащие солизаменители.
- Патологические состояния, способные повлиять на приверженность исследуемому лечению или выживаемость пациентов (злокачественные новообразования, злоупотребление алкоголем, лекарственная зависимость, психические заболевания).

- Период беременности и лактации [у женщин детородного возраста выполнялся тест на беременность (моча)].
- Повышенная чувствительность к любому из исследуемых препаратов в прошлом.
- Участие в другом клиническом исследовании в течение 30 дней перед включением.
- Неспособность пациента соблюдать требования протокола исследования вне зависимости от причин.
- Отказ пациента сотрудничать с исследователем.
- Отсутствие подписанного информированного согласия.

Всего в исследование в нашей стране были включены 130 пациентов. Один пациент выбыл из-за развития серьезного нежелательного явления – гипертонического криза с неврологической симптоматикой, ставшего причиной экстренной госпитализации. Четверо больных отозвали информированные согласия по собственному желанию, в том числе вследствие возникновения нежелательных явлений, не требовавших отмены препарата. В статистический анализ всех рандомизированных пациентов (intention-to-treat) вошли данные 130, в заключительный анализ в соответствии с протоколом (per protocol) – 117, в анализ безопасности лечения (safety analysis) – 130 пациентов.

Доза валсартана, назначаемая на 1-м визите, зависела от предшествующей антигипертензивной терапии (АГТ). Ранее нелеченные пациенты начинали терапию препаратом в стартовой дозе 80 мг (Вальсакор® 80 мг, КРКА, Словения) и рандомизировались в 4 параллельные группы (n=108); рис. 1.

Для пациентов, получавших АГТ на момент скрининга, был предусмотрен отмывочный период в течение 7 дней, который проводился в целях безопасности в условиях стационара, а затем больные рандомизировались в 8 параллельных групп (n=22); рис. 2. Стартовая доза валсартана составляла 160 мг (Вальсакор® 160 мг). Пациенты, получавшие предшествующую АГТ и прекратившие прием АГП ранее чем за 1 нед до визита скрининга, включались в исследование без проведения отмывочного периода и начинали терапию со стартовой дозировки валсартана 160 мг.

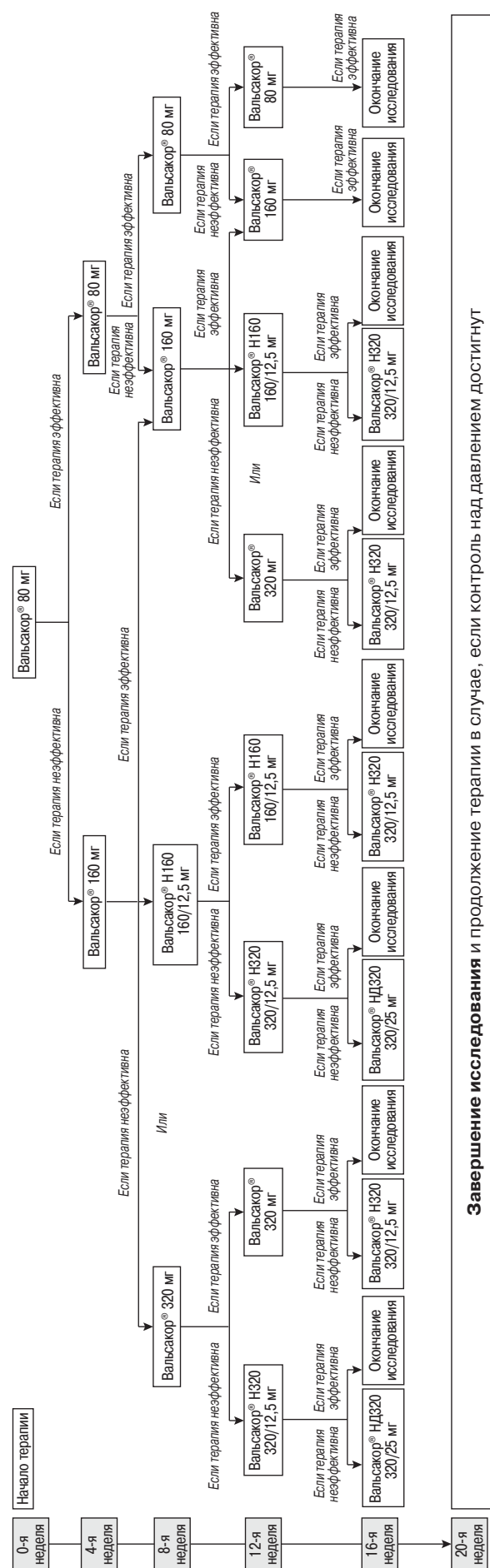
Рандомизация пациентов производилась по телефону менеджера исследования на основании таблицы рандомизационных кодов, созданной при помощи компьютерной программы Random Allocation Software версии 1.0 производства IUMS.

Прием исследуемых препаратов осуществлялся 1 раз в день утром, в период с 7.00 до 10.00, за исключением дней контрольных визитов, когда пациенты не принимали АГП до измерения АД в исследовательском центре. Больным, получавшим АГТ, проводилось 5 визитов. Согласно графику допускалось отклонение от даты визита не более чем на 3 дня. Общая длительность лечения составляла 16 или 20 нед. У больных, не достигших целевого уровня АД, проводилась коррекция терапии в соответствии с рандомизационной схемой: они продолжали участие в исследовании до 6-го визита. Заключительное обследование проводилось на 16-й (20-й) неделе исследования. Процедуры исследования, в том числе оценки эффективности и безопасности, представлены в табл. 1.

Перед включением в исследование у пациентов проводился тщательный сбор анамнеза (история заболевания, факторы риска) и оценка риска развития ССО, отмечались демографические особенности (возраст, пол), проводилось физикальное обследование, включавшее ручное измерение АД методом Короткова, лабораторные исследования (общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи), съемка электрокардиограммы (ЭКГ). Указывались предшествующая АГТ, побочные эффекты, возникавшие ранее на фоне приема АГП. С целью оценки соответствия критериям включения пациентам, которые не предоставили результаты ЭКГ, выполненной в течение последних 6 мес, это обследование производилось в ходе их 1-го визита в исследовательский центр.

Опрос и физикальное обследование пациентов производились при каждом их визите в исследовательский

Завершение исследования и продолжение терапии в случае, если контроль над давлением достигнут



Завершение исследования и продолжение терапии в случае, если контроль над давлением достигнут

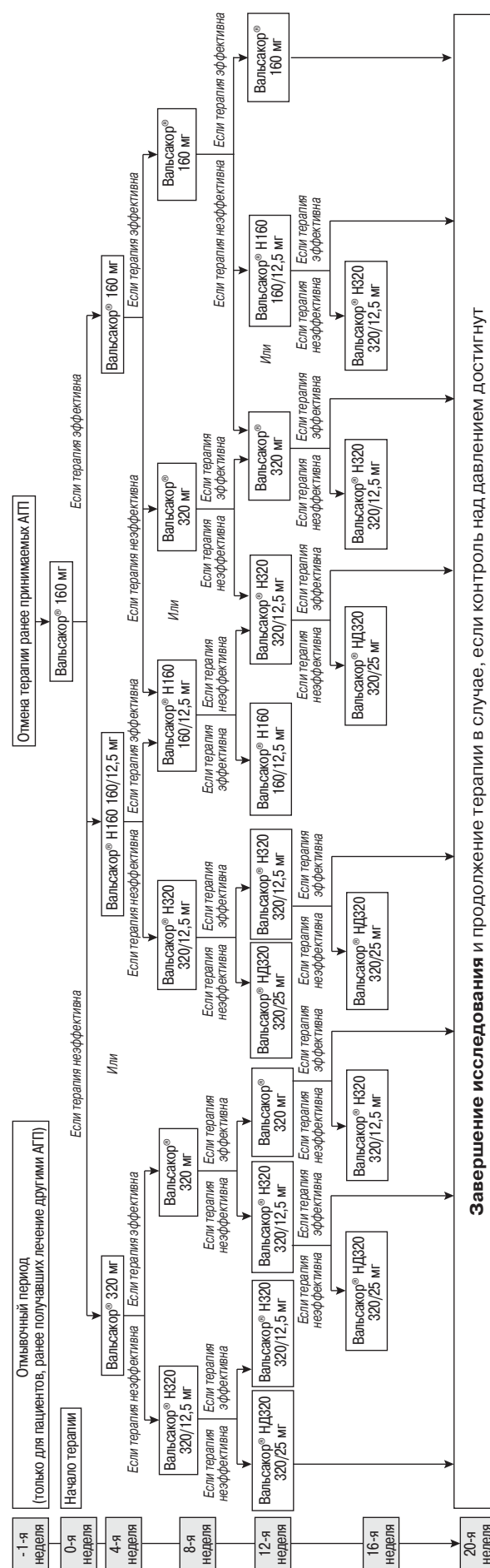


Таблица 1. Визиты в исследовании VICTORY

Визиты	-1-й	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й
Сроки, недели	-1-я	0-я	4-я	8-я	12-я	16-я	20-я
Подписание информированного согласия	X	X					
Оценка соответствия критериям включения	X	X					
Физикальное обследование	X	X	X	X	X	X	X
Измерение массы тела и роста	X	X				X	X
Измерение АД и ЧСС	X	X	X	X	X	X	X
ЭКГ		X					
Биохимический анализ крови (уровень глюкозы натощак, калия и креатинина)	X	X				X	X
Анализ мочи (на микроальбуминурию)	X	X				X	X
Тест на беременность	X						
Анкетирование с целью оценки эректильной функции (у мужчин)	X	X				X	X
Контроль приверженности лечению			X	X	X	X	X
Мониторинг нежелательных явлений	X	X	X	X	X	X	X
Измерение СПВ (подгруппа)		X				X	X

центр. Физикальное обследование было направлено на оценку изменений в состоянии здоровья пациентов, при этом особое внимание уделялось выявлению признаков развития нежелательных явлений. АД и частота сердечных сокращений (ЧСС) измерялись стандартными методами в ходе оценки соответствия пациентов критериям включения, а также с целью оценки эффективности лечения.

В ходе всех последующих визитов исследователь опрашивал пациентов о наличии каких-либо изменений в состоянии их здоровья со времени их последнего визита в исследовательский центр. Данные относительно применения сопутствующих препаратов регистрировались при 1-м и всех последующих визитах пациентов в исследовательский центр. Пациенты мужского пола в ходе 1-го и последнего визитов в исследовательский центр заполняли валидизированную анкету самооценки эректильной функции (IIEF-5).

Визиты проводились каждые 4 нед. Повторное лабораторное обследование выполнялось в конце исследования.

Оценка эффективности и безопасности проводилась на каждом визите. В случае достижения целевого уровня АД дозировка препарата не менялась, при его недостижении – доза увеличивалась в соответствии с рандомизацией. Пациентам, не достигшим целевого уровня АД на фоне монотерапии вальсартаном в дозе 320 мг или ГХТ в дозе 25 мг, рекомендовалась фиксированная комбинация – Вальсакор® НД320 (320 мг + 25 мг) 1 раз в сутки.

Если через 16 нед лечения у больных в результате АГТ достигались целевые уровни АД, участие пациентов в исследовании завершалось. Если к 16-й неделе уровни АД превышали целевые, длительность наблюдения составляла 20 нед.

Пациенты, включенные в исследование, могли прекратить участие досрочно по собственному желанию, а также в случае низкой приверженности лечению (пропуск приема АГП 3 раза и более или пациент не принял более 20% препаратов в течение одного периода исследования (между двумя следующими друг за другом визитами), или пропуск одного из визитов. Другими причинами прекращения участия в исследовании явились: неэффективность лечения при сохраняющемся высоком, угрожающем здоровью уровне АД; снижение АД на очередном визите менее 90/60 мм рт. ст.; возникновение состояний, указанных в критериях исключения и серьезных или выраженных нежелательных реакций; прием препаратов, запрещенных во время исследования.

Дополнительное обследование пациентов из подгруппы изучения СПВ проводилось при помощи валидизированного аппарата Сфигмокор на 0-й и 16-й (20-й) неделях лече-

ния у пациентов, включенных в соответствующую подгруппу. Кроме того, у этих пациентов проводилась оценка эластичности артерий. Измерение СПВ производилось на лучевой артерии той же руки, на которой измерялось АД. В ходе регистрации ЭКГ измерялась СПВ на сонной и бедренной артериях. Расчет проводился по формуле:

$$\text{СПВ (м/с)} = \frac{\text{расстояние (м)}}{\text{время распространения (с)}}$$

В подгруппу СПВ предполагалось включить 50 пациентов в 4 исследовательских центрах, однако по техническим причинам оценка СПВ на 1-м визите была проведена только у 36 пациентов, а на завершающем визите – у 25.

При оценке эффективности лечения **основной конечной точкой** исследования являлось **достижение целевого АД** в результате монотерапии вальсартаном (Вальсакор®) или его комбинацией с ГХТ (Вальсакор® Н160, Вальсакор® Н320, Вальсакор® НД320) у пациентов с АГ 1–2-й степени. В исследовании критериями достижения целевого АД в соответствии с Европейскими рекомендациями по АГ (2007 г.) считалось снижение САД/ДАД как минимум до 140/90 мм рт. ст. или как минимум до 130/80 мм рт. ст. у пациентов с СД и в группах высокого и очень высокого риска развития ССО, в частности, при таких сопутствующих состояниях, как *инсульт, инфаркт миокарда, нарушение функции почек и протеинурия менее 1 г/сут.* Кроме того, оценивались абсолютные величины снижения среднего САД и среднего ДАД, достигнутого на момент окончания исследования – 16-я (20-я) неделя лечения – относительно исходных значений (0-я неделя).

Для оценки терапевтической эффективности АГП в отношении достижения целевого АД применялись следующие критерии:

- **Очень хороший** – к моменту окончания исследования достигнуто снижение АД <140/90 мм рт. ст. (<130/80 мм рт. ст. у пациентов с СД и высоким риском ССО).
- **Хороший** – достигнуто снижение САД как минимум на 10 мм рт. ст. и ДАД – как минимум на 5 мм рт. ст.
- **Удовлетворительный** – достигнуто снижение только САД как минимум на 10 мм рт. ст. или только ДАД как минимум на 5 мм рт. ст.
- **Неудовлетворительный** – САД снизилось менее чем на 10 мм рт. ст., ДАД – менее чем на 5 мм рт. ст.

При оценке терапевтической эффективности препаратов исследования учитывались такие дополнительные параметры, как отклонения среднего АД, а также САД и ДАД на момент окончания исследования относительно исходных значений; частота достижения целевых САД и ДАД за период исследования; доля пациентов, у которых не было

достигнуто целевое ДАД, однако оно снизилось на 10 мм рт. ст. и более относительно исходного значения (частота достижения терапевтического ответа); частота достижения целевого АД через 4, 8, 12 и 16 нед лечения; оценка влияния исследуемых препаратов на эректильную функцию мужчин за 16 нед лечения.

Общая клиническая эффективность препаратов исследования оценивалась в конце лечения на основании оценки достигнутого АД, наличия и тяжести нежелательных явлений в соответствии со следующими критериями:

- **Чрезвычайно высокая** – достигнуто снижение АД до 140/90 мм рт. ст. (130/80 мм рт. ст. у пациентов с СД и высоким риском ССО) или более низких значений при отсутствии нежелательных явлений.
- **Очень высокая** – достигнуто снижение АД до 140/90 мм рт. ст. (130/80 мм рт. ст. у пациентов с СД и высоким риском ССО) или более низких значений при наличии легких нежелательных явлений.
- **Высокая** – достигнуто снижение САД как минимум на 10 мм рт. ст. и ДАД как минимум на 5 мм рт. ст. при отсутствии нежелательных явлений.
- **Удовлетворительная** – достигнуто снижение АД до 140/90 мм рт. ст. либо более низких значений, или снижение САД как минимум на 10 мм рт. ст. и ДАД как минимум на 5 мм рт. ст. при наличии нежелательных явлений средней степени тяжести, которые не требовали отмены исследуемых препаратов; или было достигнуто снижение только САД как минимум на 10 мм рт. ст. или только ДАД как минимум на 5 мм рт. ст. при отсутствии нежелательных явлений.
- **Неудовлетворительная** – у пациента развились серьезные нежелательные явления, потребовавшие отмены исследуемых препаратов, или САД снизилось менее чем на 10 мм рт. ст., а ДАД – менее чем на 5 мм рт. ст.

У пациентов из подгруппы изучения СПВ оценивались различия между центральным и периферическим АД; влияние исследуемых препаратов на эластичность артерий согласно показателям СПВ и аортального индекса аугментации.

Влияние исследуемых препаратов на **качество жизни** пациента оценивалось при помощи анкеты, содержащей следующие вопросы/утверждения:

- Пациент чувствует себя хорошо (лучше, чем в ходе предшествующей АГТ).
- Исследуемое лечение не ухудшило общее самочувствие пациента.
- Нежелательные явления легкие и не беспокоят пациента.
- Нежелательные явления беспокоят пациента, однако у отмены исследуемых препаратов нет необходимости.
- Исследуемые препараты были досрочно отменены из-за развития тяжелых нежелательных явлений.

При оценке эффективности лечения **вторичными конечными точками** были:

- оценка влияния исследуемых препаратов на эластичность артерий и аортальный индекс аугментации, сравнение абсолютных (средних) величин достигнутого снижения центрального и периферического АД относительно исходных значений; сравнение СПВ в центральных и периферических сосудах;
- оценка влияния исследуемых препаратов на эректильную функцию у мужчин путем их анкетирования перед началом и через 16 (20) нед лечения;
- оценка частоты нежелательных явлений.

При 1-м визите изучались возможные показатели безопасности (общая частота нежелательных явлений; общая частота нежелательных явлений, связанных с исследуемыми препаратами; частота нежелательных явлений/реакций, стратифицированная по их виду; частота случаев досрочного выбывания пациентов из-за причин, связанных с безопасностью лечения) с помощью опроса и физического обследования. На каждом последующем визите проводился мониторинг нежелательных явлений. В интервале между визитами исследования пациенты должны были сообщать врачу о появлении жалоб.

Статистические методы

Количественные переменные описывались числом пациентов, $M \pm m$. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$. Для оценки разницы между средними значениями двух величин (переменных), измеряемых в одной и той же статистической совокупности, применялся z-тест. Для интервальной оценки разницы между средними значениями использовался асимптотический 95% доверительный интервал. Для малых подгрупп t-тест использовался для оценки разности между средними для двух переменных, оцениваемых в одной популяции. Аналогично 95% доверительный интервал для нормальной случайной величины с неизвестной дисперсией использовался для интервальной оценки малых подгрупп. Кроме того, использовались дополнительные тесты (с большей надежностью, но меньшей мощностью) для исключения возможности серьезной статистической ошибки. Для выполнения статистического анализа использовалось программное обеспечение Microsoft Office Excel 2013.

Результаты и обсуждение

Результаты терапии анализировались у 130 пациентов с АГ (35% мужчин и 65% женщин) в среднем возрасте $55,6 \pm 11,5$ года (25–80).

Средняя масса тела составляла $82,9 \pm 16,3$ кг на 1-м визите и достоверно не менялась к 4-му визиту ($82,9 \pm 16,1$ кг через 16 нед). Средний индекс массы тела составил $29,2 \pm 4,8$ кг/м² на 1-м визите и $29,16 \pm 4,8$ кг/м² к концу исследования.

У 20 (15%) больных АГ отмечалась гиперхолестеринемия, у 18 (14%) – гиперлипидемия, у 8 (6%) – гипертриглицеридемия (табл. 2). Признаки метаболического синдрома имели место у 40 (31%) пациентов, у 14 (11%) пациентов – СД типа 2. У 7% пациентов были выявлены сопутствующие респираторные заболевания, у 20% – заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печени, у 14% – заболевания почек. 19% больных имели неврологические и двигательные нарушения. 23% пациентов перенесли разные хирургические вмешательства. В общей группе больных курили 33 (25%) пациентов, употребляли алкоголь – 29 (22%).

У 16 (12%) пациентов отмечалась хроническая ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда перенесли 2% больных. 1% пациентов проводилось эндоваскулярное или хирургическое лечение ишемической болезни сердца. Заболевания периферических артерий имелись у 2% больных, ЦВЗ – у 2%.

При анализе ЭКГ до включения в исследование отклонений не было отмечено у 48% больных. У 52% пациентов выявлялись отклонения от нормы, среди которых наиболее часто имелась гипертрофия левого желудочка (27%), кроме того, отмечались: гипертрофия левого предсердия (3%), перегрузка левого желудочка (2%).

Предшествующую АГТ к моменту включения в исследование получали 18% больных, из них только 6% пациентов – монотерапию (табл. 3). 12% пациентов ранее получали комбинацию АГП ($n=16$), включавшую 2 или 3 АГП (табл. 4).

74,6% больных в течение 30 дней, предшествующих включению в исследование, не получали сопутствующей терапии. Ацетилсалициловую кислоту в средней дозе 77,3 мг в течение последних 30 дней до начала клинического исследования принимали только 8,5% пациентов. Аторвастатин в средней дозе 20 мг принимали 10,8% больных, симвастатин 16,7 мг – 2,3%, розувастатин 7,5 мг – 1,5% (см. табл. 4). Разные противодиабетические средства получали 16,2% пациентов. Антиагреганты и дезагреганты назначались 10,1% больных.

Режим дозирования валсартана и его комбинации с ГХТ

В начале исследования (1-й период) монотерапию валсартаном в дозе 80 мг получали 82% больных, 160 мг – 18%. Через 4 нед лечения (2-й период) целевого АД достигли 45% больных, получавших валсартан 80 мг, и 42% –

из группы 160 мг (табл. 5). Таким образом, титрация валсартана до 320 мг потребовалась 3% пациентов, назначение валсартана 160 мг в сочетании с ГХТ 12,5 мг – 8% больных. Через 8 нед лечения (3-й период) 43% больных продолжали принимать валсартан 80 мг, 23% – валсартан 160 мг, 12% – валсартан 320 мг и 12% – валсартан 160 мг + ГХТ 12,5 мг. 5% больных потребовалось назначение фиксированной комбинации валсартана 320 мг и ГХТ 12,5 мг. В дальнейшем в течение 4-го периода к 16-й неделе наблюдения доля последних увеличилась до 15%. К 5-му визиту 90% пациентов завершили участие в исследовании. К 20-й неделе (6-й визит) 4% больных продолжали прием валсартана 80 мг, 1% – валсартана 160 мг +

ГХТ 12,5 мг, 2% – валсартана 320 мг + ГХТ 12,5 мг. 3% больных доза ГХТ в фиксированной комбинации с валсартаном 320 мг была увеличена до 25 мг.

Интересные результаты были получены при оценке приверженности терапии. Только 1% больных пропустили более 20% приемов препаратов исследования в течение первых 4 нед лечения, 1% больных – за 2-й период (4–8 нед), в дальнейшем ни у одного пациента не наблюдалось нарушения приверженности. Из 14 пациентов, продолживших лечение до 6-го визита, ни один не пропустил прием препарата на каком-либо из визитов.

Для оценки эффективности лечения анализировались частота достижения целевых значений АД, терапевтический эффект и общая клиническая эффективность, а также влияние терапии на качество жизни пациентов. Помимо выборки, включавшей всех пациентов, участвовавших в исследовании (n=130), отдельно изучались выборки пациентов, у которых проводилась оценка СПВ (n=25), продолжалось лечение до 6-го визита (n=14) и достигалась доза препарата Вальсакор® Н320 (320 мг + 12,5 мг) и Вальсакор® НД320 (320 мг + 25 мг) (n=20).

В общей группе пациентов за 4 нед монотерапии валсартаном 80 или 160 мг отмечалось снижение САД/ДАД с 157,6/95,1 до 140,9/85,3 мм рт. ст. (-16,6/8,1 мм рт. ст., $p<0,000001$); рис. 3, 4. Дальнейшая титрация дозы валсартана или при необходимости назначение фиксированной комбинации валсартана и ГХТ 12,5 мг к 8-й неделе лечения приводило к дополнительному снижению АД до 135,2/83,5 мм рт. ст. (-6,1/5,4 мм рт. ст., $p<0,000001$). Среднее АД к 12-й неделе лечения составило 131,8/80,9 мм рт. ст. (-3,4/2,3 мм рт. ст., $p<0,0001$) и к 16-й неделе – 129,2/79,4 мм рт. ст. (-2,6/2,3 мм рт. ст., $p<0,003$). За 16-недельный период наблюдения среднее снижение АД составило -28,4/15,8 мм рт. ст. ($p<0,000001$).

Таблица 2. Сопутствующие заболевания и факторы риска

	п	%
Курение	33	25
Употребление алкоголя	29	22
Респираторные заболевания	9	7
Заболевания ЖКТ и печени	26	20
Заболевания почек	18	14
Метаболический синдром	40	31
СД типа 2	14	11
Гиперлипидемия	18	14
Гиперхолестеринемия	20	15
Гипертриглицеридемия	8	6
Неврологические и двигательные нарушения	25	19
Хирургические вмешательства в анамнезе	30	23
Аллергические реакции	9	7

Таблица 3. АГП, применявшиеся для лечения АГ у больных до включения в исследование VICTORY

	Число пациентов			Средняя доза	Средняя продолжительность
	п	% (1)	% (2)		
Отсутствие предшествующего лечения АГ	106	44,9	2,3	36,67	6,33
Предшествующая АГТ	24	10,2			
• эналаприл	3	1,3	2,3	36,67	6,33
• каптоприл	2	0,8	1,5	25	6
• бисопролол/индапамид	1	0,4	0,8	2,5/1,5	18/0
• периндоприл/амлодипин/индапамид	1	0,4	0,8	2/0/6,25	12/0/12
• индапамид/амлодипин/эналаприл	1	0,4	0,8	1,5/0/10	1/0/1
• бисопролол/амлодипин	1	0,4	0,8	2,5/2,5	12/0
• кандесартан/индапамид	1	0,4	0,8	4/7,5	19/0
• лозартан/ГХТ	1	0,4	0,8	50/12,5	24/0
• рамиприл/ГХТ	1	0,4	0,8	10/0	23/0
• эналаприл/атенолол	1	0,4	0,8	5/12,5	6/0
• атенолол/хлорталидон	1	0,4	0,8	50/12,5	9/0
• рамиприл	1	0,4	0,8	5	24
• эналаприл/бисопролол	1	0,4	0,8	20/0	4/0
• лозартан/амлодипин	1	0,4	0,8	50/0	24/0
• небиволол/валсартан	1	0,4	0,8	5/0	18/0
• периндоприл/индапамид	1	0,4	0,8	2/0,63	2/0
• амлодипин/моксонидин/метопролол	1	0,4	0,8	20/0,4/50	6/0/6
• метопролол	1	0,4	0,8	25	12
• моксонидин/периндоприл/амлодипин	1	0,4	0,8	0,4/0/5	12/0/10
• бисопролол/лизиноприл	1	0,4	0,8	25/0	12/0
• лозартан	1	0,4	0,8	50	15

В группе пациентов, получавших лечение препаратом Вальсакор® Н320 (320 мг + 12,5 мг) и Вальсакор® НД320 (320 мг + 25 мг), за первые 4 нед монотерапии валсартаном 80 или 160 мг отмечалось снижение САД/ДАД со 163,8/97,3 до 151,3/88,3 мм рт. ст. (-12,4/-8,9 мм рт. ст., $p<0,00002$); рис. 5, 6. За 2-й период лечения САД достоверно не изменялось. Дальнейшая титрация дозы валсартана или, при необходимости, назначение фиксированной комбинации валсартана и ГХТ 12,5 мг к 8-й неделе лечения приводили к дополнительному снижению АД до 150,7/92,1 мм рт. ст. (-0,6/3,7 мм рт. ст., $p<0,001$). В результате исследования среднее АД к 12-й неделе лечения составило 142,6/86,2 мм рт. ст. (-8,1/-5,7 мм рт. ст., $p<0,004$) и к 16-й неделе – 135,2/82,5 мм рт. ст. (-7,5/-3,8 мм рт. ст., $p<0,003$). За 16-недельный период наблюдения среднее снижение АД составило -28,6/-10,9 мм рт. ст. ($p<0,000001$). У больных, продолжавших лечение до 6-го визита (20-я неделя), динамика САД от 16 к 20-й неделе оказалась недостоверной: 137,4 мм рт. ст. – на 16-й неделе и 137,0 – к 20-й. ДАД с 84,4 мм рт. ст. (16-я неделя) недостоверно снизилось до 81,9 мм рт. ст.

Таким образом, при анализе динамики САД как в общей группе больных в исследовании, так и в группе па-

циентов, потребовавших для достижения целевых значений АД назначения комбинированной высокодозовой терапии, отмечалось достоверное дозозависимое снижение уровня САД. Незначимое различие между САД, определенным на 4 и 8-й неделях исследования в подгруппе пациентов, достигших целевого значения АД после назначения препаратов Вальсакор® Н320 (320 мг + 12,5 мг) и Вальсакор® НД320 (320 мг + 25 мг), можно объяснить тем, что на старте исследования все пациенты получали низкие дозы препаратов, оказавшиеся недостаточными. Титрация дозы от более низкой недостаточной к менее низкой недостаточной, не оказала достоверного влияния на уровень САД, что было достигнуто после повышения доз препаратов до высокой. Достоверное ($p=0,03272$) повышение уровня ДАД на 3-м визите в сравнении со 2-м у пациентов, достигших целевого уровня АД при применении препаратов Вальсакор® Н320 (320 мг + 12,5 мг) и Вальсакор® НД320 (320 мг + 25 мг), можно связать с эффектом привыкания при применении низких дозировок валсартана, а последующее снижение уровня ДАД – с переходом от монотерапии к комбинированной терапии.

Таблица 4. Сопутствующая терапия

	Число пациентов			Средняя доза
	n	% (1)	% (2)	
Отсутствие сопутствующей терапии в течение 30 дней перед скринингом	97	74,6		
Наличие сопутствующей терапии в течение 30 дней перед скринингом	33	25,4		
• аторвастатин	14	10,8	42,4	20
• метформин	13	10,0	39,4	842,31
• ацетилсалициловая кислота	11	8,5	33,3	77,27
• симвастатин	3	2,3	9,1	16,67
• гликлазид	3	2,3	9,1	66,67
• глибенкламид	3	2,3	9,1	4,17
• магния гидроксид	3	2,3	9,1	14,3
• розувастатин	2	1,5	6,1	7,5
• магния гидроксид + витамин В ₆	1	0,8	3,0	–
• гидроксида железа (III) полимальтозный комплекс	1	0,8	3,0	100
• бекламетазон	1	0,8	3,0	2
• глибенкламид + метформин	1	0,8	3,0	2,5
• варфарин	1	0,8	3,0	5
• вилдаглиптин	1	0,8	3,0	100
• пантопразол	1	0,8	3,0	40
• метопролол	1	0,8	3,0	50
• клопидогрел	1	0,8	3,0	75
• Кардиомагнил	1	0,8	3,0	75
• нитроглицерин	1	0,8	3,0	40

Таблица 5. Терапия валсартаном и валсартаном в комбинации с ГХТ в период исследования

	1-й период		2-й период		3-й период		4-й период		5-й период	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Нет данных	2	2	4	3	6	5	7	5	117	90
Вальсакор® (80 мг)	107	82	58	45	56	43	51	39	5	4
Вальсакор® (160 мг)	21	16	54	42	30	23	31	24	0	0
Вальсакор® (320 мг)	0	0	4	3	16	12	12	9	0	0
Вальсакор® Н160 (160/12,5 мг)	0	0	10	8	15	12	10	8	1	1
Вальсакор® Н320 (320/12,5 мг)	0	0	0	0	7	5	19	15	3	2
Вальсакор® НД320 (320/25 мг)	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3
	128	100	130	100	130	100	130	100	130	100

Рис. 3. САД в течение исследования у всех больных.

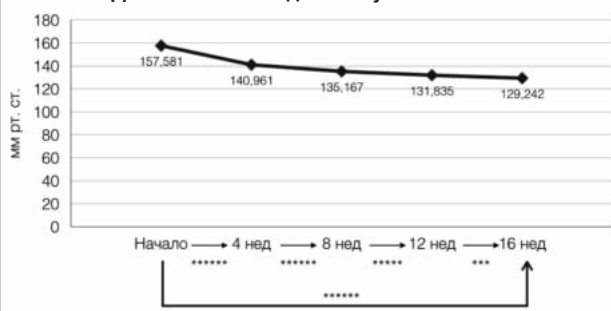


Рис. 4. ДАД в течение исследования у всех больных.

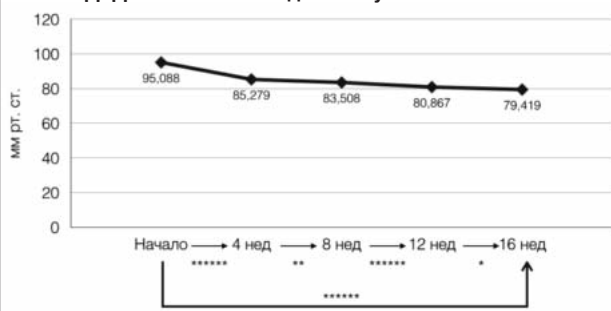


Рис. 5. САД в течение исследования у пациентов, получавших лечение препаратом Вальсакор® Н320 (320 мг + 12,5 мг) и Вальсакор® НД320 (320 мг + 25 мг).

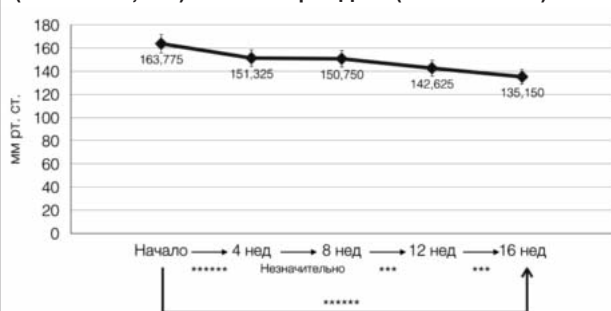
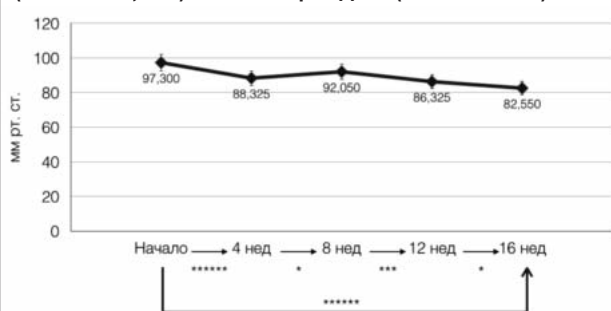


Рис. 6. ДАД в течение исследования у пациентов, получавших лечение препаратом Вальсакор® Н320 (320 мг + 12,5 мг) и Вальсакор® НД320 (320 мг + 25 мг).



В подгруппе пациентов, достигших 6-го визита, отмечено достоверное дозозависимое снижение уровня САД с 156,1 до 137,0 мм рт. ст. Среди пациентов, получавших Вальсакор® НД320, валсартан + ГХТ, 320 мг + 25 мг, в последнем периоде у 3 пациентов отмечалось снижение САД на 25, 15 и 19%, и у 1 пациента отмечено отсутствие эффекта терапии на САД, что можно объяснить индивидуальной нечувствительностью к валсартану и ГХТ или потребностью в назначении третьего АГП. Среди пациентов, получавших Вальсакор® НД320, валсартан + ГХТ, 320 мг + 25 мг, в последнем периоде у 3 пациентов отмечалось снижение ДАД на 25, 16 и 20%, и у 1 пациента в 1-м периоде отмечено снижение ДАД на 24%. Начиная со 2-го периода

Таблица 6. Достижение целевых значений АД у всех пациентов в исследовании VICTORY

	п	%	п	%	п	%
После 4 нед	66	51	62	48	130	100
После 8 нед	93	72	33	25	130	100
После 12 нед	103	79	21	16	130	100
После 16 нед	118	91	6	5	130	100

Таблица 7. Достижение целевых значений АД у пациентов с 6 визитами

	Достигнуто		Не достигнуто		Всего	
	п	%	п	%	п	%
После 4 нед	8	57	6	43	14	100
После 8 нед	8	57	6	43	14	100
После 12 нед	12	86	2	14	14	100
После 16 нед	8	57	6	43	14	100
После 20 нед	11	79	3	21	14	100

лечения отмечено отсутствие эффекта терапии на ДАД, что можно объяснить эффектом привыкания и развитием индивидуальной нечувствительности к валсартану и ГХТ.

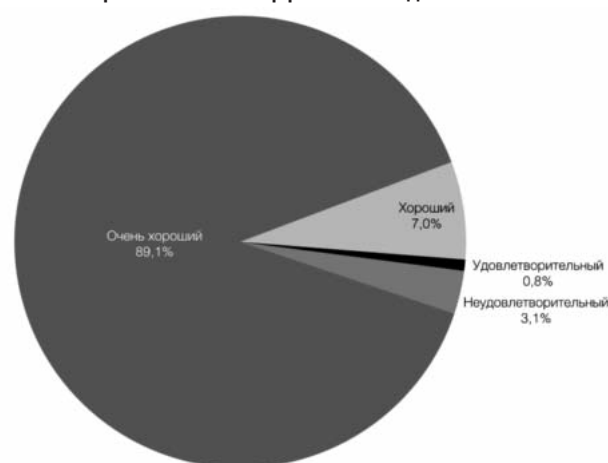
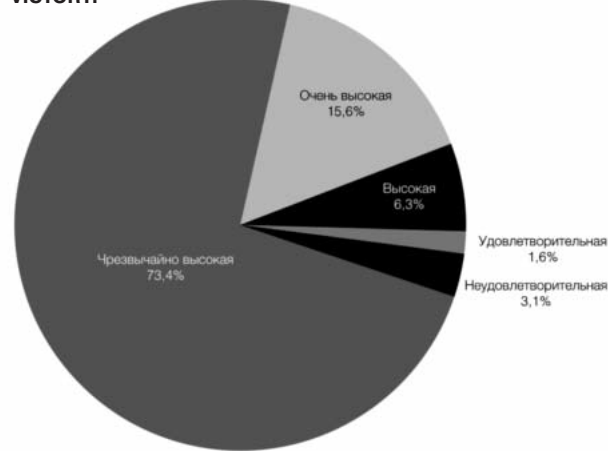
В ходе исследования за 1-й период лечения целевой уровень АД был достигнут у 51% больных (табл. 6). В дальнейшем доля больных с целевым АД увеличивалась к 8-й неделе до 72%, к 12-й – до 79%, к 16-й – до 91%. Обращает на себя внимание, что у больных с 6 визитами к 4 и 8-й неделе лечения целевого АД достигали 57% (табл. 7). К 12-й неделе доля этих больных увеличивалась до 86%, однако в последующем к 16-й неделе снижалась до 57% и к 20-й неделе повышалась до 79%.

При изучении терапевтического эффекта валсартана и его комбинации с ГХТ в финале исследования целевые значения АД были достигнуты у 89,1% больных («очень хорошо»); рис. 7. У 7,0% пациентов САД снизилось не менее чем на 10 мм рт. ст. и ДАД – не менее чем на 5 мм рт. ст. («хорошо»). У 0,8% пациентов отмечалось снижение САД не менее чем на 10 мм рт. ст. или ДАД – не менее чем на 5 мм рт. ст. («удовлетворительно»). У 3,1% пациентов терапевтический эффект оценивался как «неудовлетворительный» (САД снизилось не менее чем на 10 мм рт. ст. и ДАД – не менее чем на 5 мм рт. ст.).

Общая клиническая эффективность оценивалась как чрезвычайно высокая у 73,4% пациентов, очень высокая – 15,6%, высокая – 6,3%, удовлетворительная – 1,6%, неудовлетворительная – 3,1% больных (рис. 8).

Исходная ЧСС 72,9 уд/мин к 4-й неделе лечения достоверно снизилась до 71,1 уд/мин ($p < 0,01$). После незначительного изменения ЧСС за 2-й период лечения в течение 3-го периода ЧСС вновь достоверно уменьшилась с 70,9 до 70,1 уд/мин ($p < 0,04$). К концу исследования (16-я неделя) она достоверно снизилась до 70,1 уд/мин ($p < 0,00005$ по сравнению с исходной). В подгруппе пациентов, получавших Вальсакор® Н320 (320 мг + 12,5 мг) и Вальсакор® НД320 (320 мг + 25 мг), исходная ЧСС 74,5 уд/мин к 4-й неделе лечения достоверно снизилась до 71,7 уд/мин ($p = 0,03$). В течение последующих периодов лечения достоверной динамики ЧСС не отмечалось. К концу исследования (16-я неделя) достоверно снизилась до 68,9 уд/мин ($p < 0,006$ по сравнению с исходной), что свидетельствует о том, что валсартан и его комбинация с ГХТ оказывают позитивное действие на ЧСС. В подгруппе пациентов, достигших 6-го визита, статистически достоверного влияния терапии на ЧСС не отмечено.

При анализе параметров оценки СПВ у всех больных САД на лучевой артерии достоверно снизилось со 151,3/88,3 до 135,1/85,7 мм рт. ст. (-19,3/-6,4 мм рт. ст.). Снижение САД оказалось высокодостоверным ($p < 0,000001$), снижение ДАД – незначительным.

Рис. 7. Терапевтический эффект в исследовании VICTORY.**Рис. 8. Общая клиническая эффективность в исследовании VICTORY.**

При оценке САД в аорте у всех больных САД достоверно снизилось со 138,1/88,3 до 117,9/89,6 мм рт. ст. (-23,0/-11,3 мм рт. ст.). Снижение САД и ДАД оказалось высокодостоверным ($p < 0,000001$), снижение ДАД – незначительным (рис. 9, 10).

Индекс аугментации аорты в ходе исследования изменился незначительно – с 21,8 до 21,9 ($p = 0,57$). СПВ снизилась с 10,9 до 9,7 м/с ($p = 0,04$). К 16-й неделе лечения 78,7% больных сообщали о том, что чувствуют себя хорошо (рис. 11). 18,1% пациентов указали, что лечение не ухудшило общее самочувствие. У 0,8% больных отмечались легкие нежелательные явления, которые не беспокоили больных. У 1,6% больных нежелательные явления причиняли беспокойство, но не требовали отмены лечения. Только у 0,8% больных препараты были отменены из-за развития серьезного нежелательного явления.

При оценке безопасности терапии в течение исследования клинически значимых изменений лабораторных показателей не наблюдалось. К 16-й неделе лечения уровни глюкозы, калия и креатинина оказались нормальными у подавляющего большинства больных. Следует обратить внимание, что данные биохимического анализа крови были представлены только у 12 больных из 14, получавших терапию в течение 20 нед. Уровень глюкозы был в норме у 9 (75%) больных, у 3 (25%) больных незначительно выросли значения глюкозы от 3 до 7 мм, уровень калия был в норме у 12 (100%) больных, уровень креатинина был в норме у 10 (83%) больных, у 2 (17%) больных уровень креатинина был увеличен на 24% и 51%.

Пациенты хорошо переносили назначенные АГП исследования. Нежелательные явления отмечались у 9,2% пациентов. Их связь с препаратами оценивалась как маловероятная и только в одном случае – как возможная, тяжесть –

Рис. 9. САД в аорте у пациентов в ходе исследования.

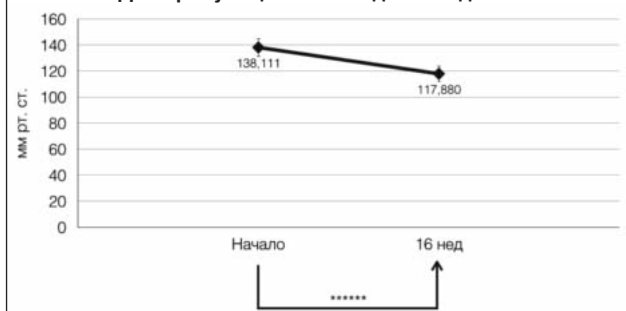


Рис. 10. ДАД в аорте у пациентов в ходе исследования.

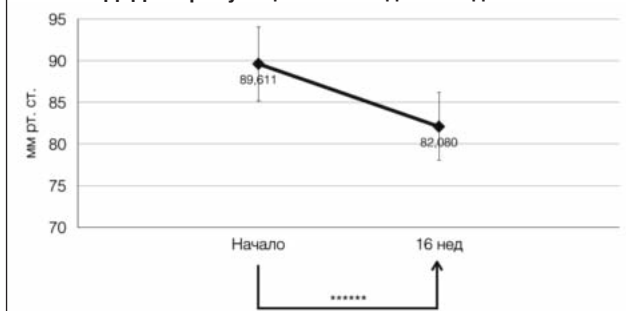
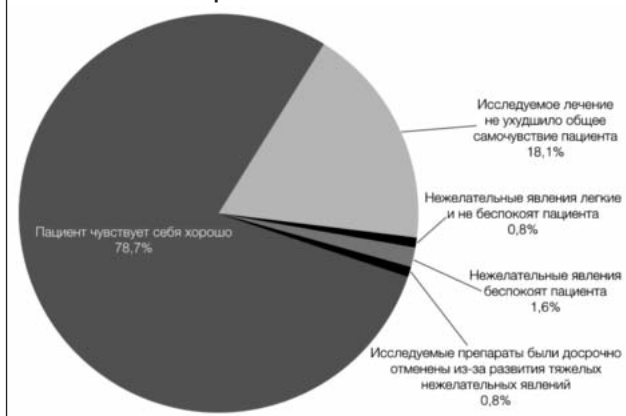


Рис. 11. Влияние терапии на качество жизни.



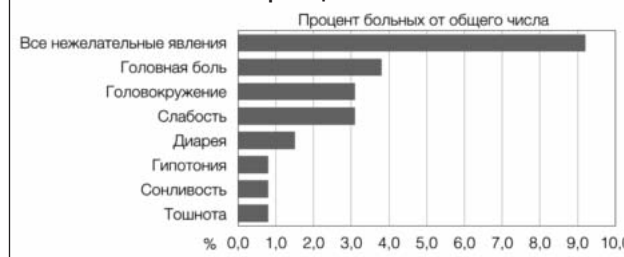
как средняя или слабая. Все нежелательные реакции были ожидаемыми. Наиболее часто больные отмечали возникновение головной боли (3,8%), головокружений (3%) и слабости (3%). Более редко возникали диарея (1,6%), гипотония (0,8%), сонливость (0,8%) и тошнота (0,8%); рис. 12.

Случаев выбывания пациентов из исследования из-за развития нежелательных лекарственных реакций не было.

Влияния валсартана в виде монотерапии или в комбинации с ГХТ на эректильную функцию пациентов мужского пола не было выявлено, что во многом объясняется изначально отсутствием эректильной дисфункции. Так, при оценке эректильной функции среднее значение повысилось с 21,2 до 21,6 ($p < 0,05$).

Таким образом, целью представленного клинического исследования была оценка эффективности и безопасности препаратов Вальсакор® (валсартан 80, 160, 320 мг) и Вальсакор® Н160 (валсартан + ГХТ, 160 мг + 12,5 мг), Вальсакор® Н320 (валсартан + ГХТ, 320 мг + 12,5 мг), Вальсакор® НД320 (валсартан + ГХТ, 320 мг + 25 мг) в достижении целевого уровня АД у пациентов с АГ 1–2-й степени. Исследуемые препараты, содержащие валсартан в виде монопрепарата или в комбинации с ГХТ, оказывают мощное антигипертензивное действие и применяются в рутинной практике для лечения АГ [7, 8]. Валсартан хорошо известен как исследователям, так и практикующим врачам. Он является селективным БРА (типа АТ₁) для приема внутрь, небелковой природы.

Рис. 12. Нежелательные реакции.



Монотерапия валсартаном у пациентов с АГ была изучена в ряде клинических исследований [9–11]. Авторы отметили высокую эффективность и хорошую переносимость препарата, а также дозозависимый характер гипотензивного действия.

По данным обширного рандомизированного двойного слепого клинического исследования ValTop, включавшего 3776 пациентов с АГ 1–2-й степени, G.Parati и соавт. показали, что терапия высокими дозами валсартана (320 мг/сут; $n=1876$) в течение 4 нед обеспечивала более выраженное снижение АД, чем терапия валсартаном в дозе 160 мг/сут ($n=1900$). При этом переносимость обоих режимов приема была удовлетворительной, и прием высоких доз не сопровождался более частым развитием побочных эффектов [12]. При повторном применении валсартана максимальное снижение АД, вне зависимости от дозы, достигается через 2–4 нед и поддерживается на достигнутом уровне при длительной терапии. Одновременное применение с ГХТ позволяет достичь значимого дополнительного снижения АД, что и было убедительно продемонстрировано в исследовании VICTORY. Максимальный гипотензивный эффект валсартана и комбинации валсартана и ГХТ развивается в течение 2–4 нед, а у некоторых пациентов – 4–8 нед, что определило длительность интервала между визитами. При недостижении целевого уровня АД рекомендуется увеличение дозы препарата или применение комбинированного препарата, содержащего валсартан и ГХТ.

Пациентам, не достигшим целевого уровня АД на фоне монотерапии валсартаном в дозе 320 мг или ГХТ в дозе 25 мг, рекомендуется фиксированная комбинация – Вальсакор® Н320 (320 мг + 12,5 мг) и Вальсакор® НД320 (320 мг + 25 мг) 1 раз в сутки.

Исследование показало, что валсартан в монотерапии и комбинации с ГХТ достоверно снижает уровень САД и ДАД до нормальных значений. Целевые значения АД были достигнуты у 91% всех пациентов, участвовавших в исследовании, и у 79% пациентов, участвовавших в исследовании в течение 20 нед. Более низкий процент достижения целевого уровня АД в последней группе связан с тем, что до 20 нед продолжали лечение те пациенты, которым требовались более высокие дозировки препаратов, а также пациенты, нечувствительные к валсартану и ГХТ. С учетом величины выборки ($n=14$) доля таких пациентов оказалась менее значимой по сравнению с выборкой intent-to-treat ($n=130$). Терапия достоверно снижала уровень ЧСС, не влияла на индекс аугментации аорты, состояние эректильной функции. В работе В.И.Подзолкова и соавт. было показано положительное влияние валсартана на сексуальную функцию пациентов с АГ [13]. У мужчин это обусловлено уменьшением интенсивности симптомов эректильной дисфункции и андрогенного дефицита [14].

Терапевтический эффект оценивался как очень хороший у 89,1% пациентов и хороший – у 7,0%. Общая клиническая эффективность оценивалась как чрезвычайно высокая у 73,4% пациентов, очень высокая – у 15,6%, высокая – у 6,3%. Согласно оценке влияния терапии на качество жизни пациента, пациенты чувствовали себя хорошо в 78,7% случаев, а у 18,1% пациентов исследуемое лечение не ухудшило общее самочувствие. Процент пациентов, имевших отклонения от нормальных значений уров-

ней глюкозы, креатинина и калия, не увеличивался с начала исследования до 16-й недели лечения.

Сочетание БРА валсартана и диуретика ГХТ представляет рациональную комбинацию АГП. Причем для комбинированной терапии АГ в рутинной практике могут использоваться как свободные, так и фиксированные комбинации препаратов [3, 4]. Предпочтение следует отдавать фиксированным комбинациям АГП, содержащим два препарата в одной таблетке. По данным недавно опубликованного национального фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР IV (Первое российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертензии) по оценке структуры и частоты применения разных классов АГП в клинической практике, приверженность врачей выбору фиксированных комбинаций увеличилась до 52,6% [15]. Отсюда, что в рутинной практике российские врачи используют адекватные критерии выбора АГП (БРА назначаются 16% больных) и рекомендованные критерии эффективности лечения (целевой уровень АД). В исследовании VICTORY удалось доказать, что у больных, принимающих фиксированные комбинации валсартана и ГХТ, отмечается отличная приверженность лечению.

Итак, результаты международного клинического исследования VICTORY показали, насколько удачным оказа-

лось его название. Выбор оптимальной тактики лечения больных АГ 1–2-й степени, основанной на применении валсартана и его комбинации с ГХТ в разных дозовых режимах, непременно приведет к успешному достижению целей терапии.

Выводы

1. У больных АГ 1–2-й степени валсартан в виде монотерапии и в комбинации с ГХТ достоверно снижает уровни САД и ДАД до нормальных значений.

2. В результате терапии валсартаном и его сочетании с ГХТ целевые значения АД были достигнуты у 91% всех пациентов, участвовавших в исследовании.

3. Терапия валсартаном в виде монотерапии и в сочетании с ГХТ приводила к снижению ЧСС и не влияла на индекс augmentation аорты.

4. Терапевтический эффект оценивался как очень хороший у 89,1% пациентов и хороший – у 7,0%.

5. Общая клиническая эффективность оценивалась как чрезвычайно высокая у 73,4% пациентов, очень высокая – у 15,6% и высокая – у 6,3%.

6. При оценке влияния терапии на качество жизни пациента хорошее самочувствие отметили 78,7% больных, в 18,1% случаев лечение не ухудшило общее самочувствие.

Литература/References

- Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». Рос. кардиол. журн. 2012; 5: 6–11. / Shal'nova S.A., Konradi A.O., Karpov Yu.A. i dr. Analiz smernosti ot serdечно-sosudistyykh zabolevaniy v 12 regionakh Rossiiskoi Federatsii, uchastvuiushchikh v issledovanii «Epidemiologiya serdечно-sosudistyykh zabolevaniy v razlichnykh regionakh Rossii». Ros. kardiolog. zhurn. 2012; 5: 6–11. [in Russian]
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.E., Zernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. i dr. Rasprostranennost' faktorov riska serdечно-sosudistyykh zabolevaniy v rossiiskoi populiatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. Kardiologiya. 2014; 10: 4–12. [in Russian]
- Европейские рекомендации 2013 г. по лечению артериальной гипертензии 2013. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Системные гипертензии. 2013; 4: 5–27. / Evropeiskie rekomendatsii 2013 g. po lecheniiu arterial'noi gipertonii 2013. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Sistemic Hypertension. 2013; 4: 5–27. [in Russian]
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) (четвертый пересмотр) 2010 г. Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rekomendatsii Rossiiskogo meditsinskogo obshchestva po arterial'noi gipertonii (RMOAG) i Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov (VNOK) (chetvertiy peresmotr) 2010 g. Sistemic Hypertension. 2010; 3: 5–26. [in Russian]
- Бойцов С.А., Колос И.П. К вопросу о месте блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии. Рационал. фармакотерапия в кардиологии. 2008; 4: 69–75. / Boitsov S.A., Kolos I.P. K voprosu o meste blokatorov retseptorov angiotenzina II v lechenii arterial'noi gipertenzii. Ratsion. farmakoterapiya v kardiologii. 2008; 4: 69–75. [in Russian]
- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105–87.
- Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. Lancet 2004; 363: 2049–51.
- Мацкевич С.А., Барбук О.А. Применение валсартана (валзан Н) в лечении пациентов с артериальной гипертензией. Мед. новости. 2013; 3: 60–3. / Matskevich S.A., Barbuk O.A. Primenenie valsartana (valzan N) v lechenii patsientov s arterial'noi gipertenziei. Med. novosti. 2013; 3: 60–3. [in Russian]
- Дербентева Е.А., Максимов М.Л., Дралова О.В. и др. Блокатор ангиотензиновых рецепторов валсартан и селективный ингибитор ренина алискирен в лечении больных с артериальной гипертензией. Астраханский мед. журн. 2010; 5 (3): 81–5. / Derbentseva E.A., Maksimov M.L., Dralova O.V. i dr. Blokator angiotenzinovykh retseptorov valsartan i selektivnyi ingibitor renina aliskiren v lechenii bol'nykh s arterial'noi gipertoniei. Astrakhanskii med. zhurn. 2010; 5 (3): 81–5. [in Russian]
- Yoshida H, Shimizu M, Ikewaki K et al. Jikei Heart Study group. Sex differences in effects of valsartan administration on cardiovascular outcomes in hypertensive patients: findings from the Jikei Heart Study. J Hypertens 2010; 28 (6): 1150–7.
- Periard D, Rey MA, Casagrande D et al. The effect of valsartan versus non-RAAS treatment on autoregulation of cerebral blood flow. Cerebrovasc Dis 2012; 34 (1): 78–85.
- Parati G, Asmar R, Bilo G et al. Effectiveness and safety of high-dose valsartan monotherapy in hypertension treatment: the ValTop study. Hypertens Res 2010; 33 (10): 986–94.
- Подзолков В.И., Булатов В.А., Вигдорчик А.В. Валсартан в повседневной клинической практике России: антигипертензивный эффект и влияние на сексуальную функцию у пациентов с артериальной гипертензией. Рационал. фармакотерапия в кардиологии. 2010; 2: 166–72. / Podzolkov V.I., Bulatov V.A., Vigdorichik A.V. Valsartan v povsednevnoi klinicheskoi praktike Rossii: antigipertenzivnyi effekt i vliianie na seksual'nuiu funktsiiu u patsientov s arterial'noi gipertoniei. Ratsion. farmakoterapiya v kardiologii. 2010; 2: 166–72. [in Russian]
- Верткин А.Л., Вилковский Ф.А., Скотников А.С. и др. Медико-социальное значение сексуальных нарушений и безопасность гипотензивной терапии у мужчин с артериальной гипертензией. Кардиология. 2011; 51 (10): 46. / Vertkin A.L., Vilkovskiy F.A., Skotnikov A.S. i dr. Mediko-sotsial'noe znachenie seksual'nykh narushenii i bezopasnost' gipotenzivnoi terapii u muzhchin s arterial'noi gipertoniei. Kardiologiya. 2011; 51 (10): 46. [in Russian]
- Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV: приверженность врачей. Рос. кардиол. журн. 2015; 1 (117): 59–66. / Leonova M.V., Shteinberg L.L., Belousov Yu.B. i dr. Rezultaty farmakoepidemiologicheskogo issledovaniia arterial'noi gipertonii PIFAGOR IV: priverzhennost' vrachei. Ros. kardiolog. zhurn. 2015; 1 (117): 59–66. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чазова Ирина Евгеньевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., д-р. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Мартынюк Тамара Витальевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: trukhiniv@mail.ru