

Оригинальная статья

Первые результаты российского многоцентрового проспективного клинического исследования VICTORY II: эффективность и безопасность препаратов Вамлосет® и Ко-Вамлосет у пациентов с артериальной гипертонией 2 и 3-й степени

И.Е. Чазова¹, Т.В. Мартынюк^{2,3}, О.В. Родненков¹, Ш.Б. Гориева¹, А.Н. Рогоза¹, М.В. Архипов³, Ю.И. Гринштейн⁴, О.Д. Остроумова⁵, А.С. Галявич⁶, О.П. Ротарь⁷, Л.А. Хаишева⁸, Т.Р. Каменева⁹

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

⁹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.П. Кончаловского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉trukhiniv@mail.ru

Аннотация

Цель исследования VICTORY II. Оценка эффективности и безопасности применения препаратов Вамлосет® и Ко-Вамлосет в достижении целевого уровня артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) 2 и 3-й степени.

Материалы и методы. В российское многоцентровое открытое проспективное клиническое исследование в 8 клинических центрах в 6 городах Российской Федерации включены 103 пациента старше 18 лет с эссенциальной АГ 2–3-й степени (согласно Европейским рекомендациям 2013 г.): ранее не леченные (офисное систолическое АД – САД ≥ 160 мм рт. ст. и/или офисное диастолическое АД – ДАД ≥ 100 мм рт. ст.) или не достигшие целевого офисного АД на фоне моно- или двойной терапии. Целевые уровни офисного АД для пациентов без сахарного диабета (СД) составили для САД ≤ 139 мм рт. ст., ДАД ≤ 89 мм рт. ст.; для пациентов с СД САД ≤ 139 мм рт. ст., ДАД ≤ 84 мм рт. ст. Всем пациентам с АГ 2-й степени (1-я группа) назначался препарат Вамлосет® (амлодипин/валсартан, 5/80 мг), больным АГ 3-й степени – Вамлосет® (амлодипин/валсартан, 5/160 мг). Коррекция терапии проводилась каждые 4 нед согласно предусмотренным схемам. На визитах наблюдения (каждые 4 нед) решение о необходимости коррекции антигипертензивной терапии (АГТ) принимал врач-исследователь на основании анализа жалоб пациента, общего состояния и физикального осмотра, результатов измерения офисного АД, данных дневника самостоятельного контроля АД; 40 пациентам из подгруппы с дополнительными обследованиями проводились: суточное мониторирование АД, измерение скорости распространения пульсовой волны и центрального АД, расчет индекса аугментации, определение уровня маркеров повреждения эндотелия.

Результаты. В активную фазу исследования были включены 100 пациентов в возрасте $59,5 \pm 10,9$ года (59% женщин) с длительностью АГ $83,4 \pm 8,4$ мес, которым была назначена терапия исследуемым препаратом (популяция безопасности), в популяцию по протоколу (выборка Per Protocol) вошли 80 пациентов, завершивших исследование без серьезных нарушений протокола. Предшествующую АГТ к моменту включения в исследование получали 83% больных. Средняя длительность лечения для всех пациентов составила 15,9 нед. В популяции Per Protocol целевого уровня офисного АД через 16 нед достигли 90,0% (95% доверительный интервал 81,2–95,6%) больных. Общей клинической эффективности (градации: чрезвычайно высокая, очень высокая, высокая, удовлетворительная) достигли 98,8% [95% доверительный интервал 93,2–100%]. Среднее изменение в общей группе составило для САД $-32,2$ мм рт. ст., для ДАД $-16,0$ мм рт. ст. В группе с АГ 2-й степени целевого уровня офисного АД достигли 93,8% больных, при этом среднее изменение САД составило $-30,7$ мм рт. ст., ДАД $-15,5$ мм рт. ст. У пациентов с АГ 3-й степени целевые уровни АД были достигнуты у 84,4% больных, среднее изменение САД составило $-34,6$ мм рт. ст., ДАД $-16,7$ мм рт. ст. Через 16 нед терапии в популяции Full Analysis Set с восстановлением пропущенных значений с помощью Last Observation Carried Forward 40,2% пациентов достигли целевого уровня АД по данным самостоятельного контроля АД. Учитывая ограничения в оценке результатов, данная практика нуждается в дальнейшем изучении, стандартизации и улучшении. По данным суточного мониторирования АД через 16 нед терапии 26,5% пациентов достигли целевого уровня показателей суточного профиля АД (для пациентов из подгруппы с дополнительными обследованиями в популяции Full Analysis Set с восстановлением пропущенных значений с помощью Last Observation Carried Forward), что указывает на дополнительное влияние исследуемой АГТ на прогноз пациентов с АГ 2–3-й степени.

Заключение. В клиническом исследовании VICTORY II у больных с АГ 2–3-й степени показана оптимальная эффективность и безопасность препаратов Вамлосет® и Ко-Вамлосет.

Ключевые слова: VICTORY II, российское клиническое исследование, артериальная гипертония, фиксированные комбинации, валсартан, амлодипин, гидрохлоротиазид.

Для цитирования: Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Родненков О.В. и др. Первые результаты российского многоцентрового проспективного клинического исследования VICTORY II: эффективность и безопасность препаратов Вамлосет® и Ко-Вамлосет у пациентов с артериальной гипертонией 2 и 3-й степени. Системные гипертензии. 2020; 17 (2): 36–47. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200123

First results of Russian multicenter prospective clinical study VICTORY II: Vamloset® and Co-Vamloset effectiveness and safety in patients with stage 2 and 3 arterial hypertension

[Original Article]

Irina E. Chazova¹, Tamila V. Martynyuk^{2,1,2}, Oleg V. Rodnenkov¹, Shurat B. Gorieva¹, Anatolii N. Rogozha¹, Mikhail V. Arkhipov³, Yuri I. Grinshtein⁴, Olga D. Ostroumova⁵, Albert S. Galiavich⁶, Oxana P. Rotar⁷, Larisa A. Khaisheva⁸, Tatiana R. Kameneva⁹

¹Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

⁴Voino-Yasenetski Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

⁵Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁶Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

⁷Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

⁸Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

⁹Konchalovskiy City Clinical Hospital, Moscow, Russia

✉trukhiniv@mail.ru

For citation: Chazova I.E., Martynyuk T.V., Rodnenkov O.V. et al. First results of Russian multicenter prospective clinical study VICTORY II: Vamloset® and Co-Vamloset effectiveness and safety in patients with stage 2 and 3 arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2020; 17 (2): 36–47. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200123

Abstract

VICTORY II study objective. Evaluation of Vamloset and Co-Vamloset safety and effectiveness in reaching target blood pressure (BP) level in patients with stages 2–3 arterial hypertension (AH).

Materials and methods. Russian multicenter prospective clinical study conducted in 8 clinical centers in 6 cities in Russian Federation included 103 patients over 18 years of age with diagnosed essential hypertension of stages 2–3 (in accordance with 2013 European guidelines) who previously did not receive treatment (with office systolic BP – sBP ≥ 160 mm Hg and/or office diastolic BP – dBP ≥ 100 mm Hg) or did not achieve target BP levels after receiving mono- or dual therapy. Office BP target levels comprised ≤ 139 mm Hg for sBP and ≤ 89 mm Hg for dBP for patients without diabetes mellitus (DM), and ≤ 139 mm Hg for sBP and ≤ 84 mm Hg for dBP for patients with DM. All patients with stage 2 AH (group 1) were prescribed Vamloset® (amlodipine/valsartan, 5/80 mg), patients with stage 3 AH – Vamloset® (amlodipine/valsartan, 5/160 mg). Therapy correction Vamloset® (amlodipine/valsartan) in doses 5/160 mg, 10/160 mg and Co-Vamloset (amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide) in doses 10/160/12.5 mg, 10/160/25 mg ("KPKA-RUS") was performed every 4 weeks according to provided schemes. At follow-up every 4 weeks the decision on necessity of antihypertensive treatment (AHT) correction were made by medical researcher in accordance with analysis of patients' complaints, general condition and physical examination, results of office BP measurement, diary of BP self-control. In 40 patients in subgroup with additional assessment 24-hour BP monitoring, pulse wave velocity measurement, central BP evaluation, augmentation index calculation, and endothelium damage markers determination were performed.

Results. Active phase of the study included 100 patients aged 59.5 ± 10.9 years (59% female) suffering from AH for 83.4 ± 8.4 months. The patients received treatment with study medication (safety population). The protocol population (sampling Per Protocol) included 80 patients who completed the study without severe protocol violation. At the moment of study entrance 83% of patients received AHT. In all patients treatment duration comprised 15.9 weeks. In Per Protocol population target office BP level was achieved by 90.0% (95% confidence interval 81.2–95.6%) of the patients. Overall clinical effectiveness (extremely high, very high, high, and sufficient) was achieved in 98.8% [95% confidence interval 93.2–100%] of the patients. In group of patients with stage 2 AH target office BP level was achieved by 93.8% of patients, in group with stage 3 AH – by 84.4% of patients. Mean BP change in study group was -32.2 mm Hg for SBP and -16.0 mm Hg for DBP. Among patients with stage 2 AH target office BP level was achieved by 93.8% of patients, with mean BP change -30.7 mm Hg for SBP and -15.5 mm Hg for DBP. In patients with stage 3 AH target BP levels were achieved in 84.4% of patients with mean BP change -34.6 mm Hg for SBP and -16.7 mm Hg for DBP. After 16 weeks of treatment in Full Analysis Set population with recovery of missed measures using Last Observation Carried Forward 40.2% of patients reached target BP levels according to BP self-control results. Considering the limitations of results evaluation this practice requires further assessment, standardization, and improvement. According to 24-hour BP monitoring results after 16 weeks of treatment 26.5% of patients achieved target BP daily profile (for patients from subgroup with additional assessment in Full Analysis Set population with recovery of missed measures using Last Observation Carried Forward), that indicates additional influence of studied AHT on the prognosis of patients with stages 2–3 AH.

Conclusion. In clinical study VICTORY II Vamloset® and Co-Vamloset optimal effectiveness and safety in patients with stage 2 and 3 arterial hypertension were shown.

Key words: VICTORY II, Russian clinical study, arterial hypertension, fixed combinations, valsartan, amlodipine, hydrochlorothiazide.

Артериальная гипертония (АГ) во всем мире остается одной из наиболее острых медико-социальных проблем современного здравоохранения. Значительная распространенность заболевания в популяции, высокий риск развития осложнений – ишемической болезни сердца, мозговых инсультов, сердечной и почечной недостаточности – обуславливают важную роль АГ в качестве модифицируемого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний [1]. По данным зарубежных исследований, распространенность АГ среди взрослого населения достигает 30–45% [2]. К 2025 г., по прогнозам экспертов, ожидается прирост числа лиц с АГ на 15–20%, с достижением примерно 1,5 млрд человек [3]. В российской популяции распространенность АГ у женщин составляет примерно 40%, по данным отечественных исследований, у мужчин она несколько выше, в некоторых регионах до 47% [4, 5].

Основной целью лечения пациентов с АГ остается максимальное снижение риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, цереброваскулярных осложнений, хронической болезни почек [1, 4]. Для реализации данной цели необходимы снижение артериального давления (АД) до целевых уровней, коррекция модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение и др.), предупреждение/замедление темпа прогрес-

сирования и/или регресс поражений органов-мишеней, а также лечение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, цереброваскулярных и почечных заболеваний. В 2018 г. целевым для всех категорий больных определен уровень клинического АД < 140/90 мм рт. ст. [1, 5].

Эффективность снижения АД до целевых значений подтверждена как результатами крупнейших клинических исследований, так и увеличением продолжительности жизни взрослого населения в США и странах Евросоюза по мере улучшения контроля АГ в популяции. Так, в метаанализе, включавшем 1 млн пациентов в 61 проспективном наблюдательном исследовании, было показано, что снижение систолического АД (САД) на 2 мм рт. ст. приводит к снижению риска смерти от ишемической болезни сердца на 7%, смерти от мозгового инсульта – на 10%, в то время как снижение САД на 20 мм рт. ст., а диастолического (ДАД) – на 10 мм рт. ст. обеспечивает уменьшение смертности от сердечно-сосудистых причин почти в 2 раза [6].

Несмотря на широкое внедрение в практику антигипертензивных препаратов (АГП) и достигнутый прогресс в клинической медицине, по-прежнему остаются открытые вопросы. И один из основных – это недостаточный контроль АД: эффективность лечения АГ в нашей стране составляет всего 49,2%, что значительно ниже аналогичного показателя в США

и Канаде (53 и 67% соответственно) [1, 3, 7]. В то же время, по результатам фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР IV, назначение российскими врачами антигипертензивной терапии (АГТ) в целом соответствует современным рекомендациям [8]. Однако у пациентов с АГ не всегда используется стратегия стартовой двойной АГТ, что приводит к недостижению или медленному достижению целевых уровней АД. Часто российские врачи не используют комбинированную терапию и не торопятся с добавлением третьего АГП. В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) доказано, что монотерапия способствует эффективному снижению АД лишь у ограниченного числа пациентов с АГ, большинству же пациентов требуется комбинация как минимум двух АГП. Метаанализ более 40 РКИ показал, что комбинация двух средств из любых классов АГП существенно усиливает степень снижения АД в сравнении с повышением дозы одного препарата [9]. Еще одно преимущество комбинированной терапии – возможность физиологического и фармакологического синергизма между препаратами разных классов, что приводит к более выраженному снижению АД и улучшению переносимости АГТ [1, 5, 10]. Комбинированная терапия позволяет также подавлять контррегуляторные механизмы повышения АД. Все преимущества комбинированной АГТ характерны для рациональных комбинаций. В свете современных рекомендаций фиксированные комбинации (ФК) стали основой лекарственной терапии АГ, они значительно повышают приверженность к лечению [1, 5].

Концепция исследования VICTORY II явилась отражением ступенчатого подхода и стратегии одной таблетки. Результаты позволяют изучить, насколько успешно данная стратегия реализуется в клинической практике на примере конкретных АГП.

Цель исследования VICTORY II – оценка эффективности и безопасности применения препаратов Вамлосет® (амлодипин/валсартан, 5/80 мг, 5/160 мг, 10/160 мг) и Ко-Вамлосет (амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид – ГХТ, 10/160/12,5 мг, 10/160/25 мг) в достижении целевого уровня АД у пациентов с АГ 2 и 3-й степени.

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

1. Оценить степень достижения целевых уровней АД (офисного АД, АД по данным самоконтроля и суточного мониторинга АД – САМД).

2. Оценить общую клиническую эффективность исследуемой терапии.

3. Изучить влияние исследуемой терапии на функцию эндотелия: уровень С-реактивного белка, фактор некроза опухоли α , уровни интерлейкинов-6 и -10, молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (sVCAM-1) и сосудистого фактора роста эндотелия (VEGF-A) – для подгруппы с дополнительными обследованиями.

4. Оценить влияние исследуемой терапии на эластичность артерий (сравнение скорости распространения пульсовой волны и индекса аугментации до начала приема исследуемых препаратов и после 16 нед приема исследуемых препаратов) для подгруппы с дополнительными обследованиями.

5. Оценить влияние исследуемой терапии на уровень центрального аортального давления для подгруппы с дополнительными обследованиями.

6. Оценить метаболическую нейтральность исследуемых препаратов (глюкоза, мочевая кислота, липидный профиль).

7. Оценить влияние исследуемых препаратов на эректильную функцию у всех испытуемых-мужчин (по результатам заполнения пациентами опросников МИЭФ-5).

8. Оценить влияние исследуемой терапии на уровень альбумина в моче пациентов.

9. Оценить влияние исследуемой терапии на качество жизни пациентов (по результатам анкет оценки качества жизни SF-36).

10. Оценить удобство исследуемой терапии для пациентов (по результатам визуальных аналоговых шкал по оценке удобства текущей АГТ).

11. Оценить безопасность исследуемой терапии, в частности оценить частоту развития ортостатической гипотензии у пациентов при применении исследуемых препаратов (ортостатическая гипотензия – снижение САД ≥ 20 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 10 мм рт. ст. при перемене положения тела – сидя, стоя, – сохраняющееся в течение 3 мин после подъема).

В связи с большим объемом результатов, полученных в исследовании, данная статья посвящена анализу влияния терапии препаратами Вамлосет® и Ко-Вамлосет на параметры АД и общую безопасность. Анализ остальных результатов, заявленных в задачах исследования, будет представлен в дальнейшем.

Материалы и методы

VICTORY II – российское многоцентровое открытое проспективное клиническое исследование. Пациенты включались в 8 клинических центрах в 6 городах страны. Главными исследователями были: академик РАН, профессор И.Е. Чазова, координатор исследования (Москва), профессор М.В. Архипов (Екатеринбург), профессор Ю.И. Гринштейн (Красноярск), профессор О.Д. Остроумова (Москва), профессор А.С. Галаявич (Казань), доктор медицинских наук О.П. Ротарь (Санкт-Петербург), профессор Л.А. Хаишева (Ростов-на-Дону), кандидат медицинских наук Т.Р. Каменева (Москва).

Критерии включения в исследование:

- лица обоих полов с эссенциальной АГ 2 и 3-й степени в соответствии с Европейским руководством по лечению АГ 2013 г. [2], которые не изменились в обновленных рекомендациях по АГ 2018 г.;
- ранее не леченные больные с АГ 2 или 3-й степени (офисное САД ≥ 160 мм рт. ст. и/или офисное ДАД ≥ 100 мм рт. ст.) или больные АГ 2 или 3-й степени, не достигшие целевого уровня офисного АД на проводимой моно- или двойной АГТ; наличие у пациента АГ 2 или 3-й степени определялось на основании изучения медицинской документации пациента (медицинская карта, медицинские выписки и т.п.);
- возраст не менее 18 лет;
- соблюдение адекватного метода контрацепции женщинами с сохраненной детородной функцией на протяжении всего исследования;
- наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Целевые уровни офисного АД для пациентов без сахарного диабета (СД) составили: САД ≤ 139 мм рт. ст., ДАД ≤ 89 мм рт. ст.; для пациентов с СД – САД ≤ 139 мм рт. ст., ДАД ≤ 84 мм рт. ст. [2].

Критериями невключения явились противопоказания и состояния «с осторожностью», перечисленные в инструкциях по медицинскому применению препаратов исследования: Вамлосет® (амлодипин + валсартан) и Ко-Вамлосет (амлодипин + валсартан + ГХТ), а также неспособность пациента соблюдать требования протокола исследования вне зависимости от причин и любые другие причины, препятствующие, по мнению исследователя, успешному участию пациента в исследовании.

Всего в исследование были включены 103 пациента. По результатам скрининга в активную фазу исследования были включены 100 пациентов, которым назначена терапия исследуемыми препаратами. У одного пациента отсутствовали данные для оценки показателей эффективности после начала АГТ, поскольку он по собственному желанию после визита 1 прекратил участие в исследовании; 99 пациентов были включены в полный набор данных для анализа эффективности. Рандомизация больных не проводилась.

В период скрининга – с момента подписания информированного согласия до визита 1 – ранее леченные пациенты продолжали прием предшествующей АГТ. В день визита 1 до посещения клинического центра пациенты не принимали АГТ. Последний прием АГП короткого действия допускался вечером накануне визита 1. В случае приема АГП пролонгированного действия последний прием должен был состояться не менее чем за 24 ч до визита 1. Пациентам с САД ≥ 160 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 100 мм рт. ст., у которых на визите скрининга вы-

Таблица 1. Схема визитов исследования и процедур

Table 1. Scheme of study visits and procedures

Визиты	Скрининг ²	Визит 1 ²	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5 (a) ¹	Визит 5
Сроки	Не более чем за 3 дня до визита 1	1-я неделя исследования	5-я неделя (день 29 ± 2 дня)	9-я неделя (визит 2 + 28 дней ± 2 дня)	13-я неделя (визит 3 + 28 дней ± 2 дня)	16-я неделя (за день до визита 5)	17-я неделя (визит 4 + 28 дней ± 2 дня)
Подписание информированного согласия, заполнение и выдача страхового полиса	X						
Оценка критериев включения/невключения	X	X					
Сбор медицинского анамнеза	X						
Физикальное обследование	X	X	X	X	X	X	X
Измерение массы тела и роста	X						
Измерение АД и частоты сердечных сокращений	X	X	X	X	X	X	X
Электрокардиография	X ³						
Общий анализ крови	X ⁴						X
Биохимический анализ крови, С-реактивный белок	X ⁴						X
Общий анализ мочи (+ количественное определение уровня альбумина)	X ⁴						X
Тест на беременность (анализ мочи на хорионический гонадотропин человека, только для женщин с сохраненной детородной функцией)	X						
Оценка эректильной функции (только у мужчин по результатам заполнения опросников МИЭФ-5)		X					X
Оценка удобства АГТ (по результатам заполнения пациентами визуальных аналоговых шкал по оценке удобства текущей АГТ)		X					X
Оценка качества жизни (по результатам заполнения пациентами анкет оценки качества жизни SF-36)		X					X
Выдача пациентам дневников для самостоятельной ежедневной регистрации АД		X	X	X	X		
Сбор у пациентов заполненных дневников для самостоятельной ежедневной регистрации АД			X	X	X		X
Выдача пациентам тонометров для самостоятельного измерения АД		X					
Выдача пациентам препарата		X	X	X	X		
Возврат пациентами упаковок с неиспользованным препаратом, подсчет количества возвращенных таблеток, оценка комплаентности пациентов			X	X	X		X
Мониторинг НЯ			X	X	X	X	X
Возврат пациентами тонометров							X

Дополнительные процедуры, предусмотренные для пациентов из подгруппы с дополнительными обследованиями

СМАД	Установка прибора	Возврат прибора на следующий день после установки				Установка прибора	Возврат прибора на следующий день после установки
Измерение скорости распространения пульсовой волны, измерение центрального аортального давления, расчет индекса аугментации		X					X
Определение фактора некроза опухоли, интерлейкинов-6, -10, sVCAM-1, VEGF-A		X					X

Примечание. Биохимический анализ крови: глюкоза, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, γ-глутамилтранспептидаза, билирубин, креатинин, калий, натрий, кальций, магний, хлор, липидный профиль (триглицериды, холестерин общий, холестерин липопротеидов низкой плотности, холестерин липопротеидов высокой плотности), мочевиная кислота.

¹Визит 5 (a) – только для пациентов из подгруппы с дополнительными обследованиями.

²Проведение визита скрининга и визита 1 было возможно в один день только для пациентов из подгруппы с общими обследованиями, с соблюдением условия, что пациент в этот день не принимал антигипертензивных средств, назначенных ему ранее, и у пациента есть результаты требуемых по протоколу анализов, которые были сданы не более чем за 2 нед (14 дней) до включения в исследование.

³При отсутствии результатов электрокардиографии, выполненной в течение 6 мес до включения в исследование.

⁴При отсутствии результатов анализов, которые были сданы не более чем за 14 дней до включения в исследование.

Note. Biochemical blood test: glucose, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, γ-glutamyltransferase, bilirubin, creatinine, potassium, sodium, calcium, magnesium, chloride, serum lipid profile (triglycerides, total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, high density lipoprotein cholesterol), uric acid.

¹Visit 5 (a) – only for patients from subgroup with additional assessment.

²Screening visit and visit 1 were possible to be performed in one day only for patients from subgroup without additional assessment provided with the patient did not use previously prescribes antihypertensive medications that day and had results of blood tests required by the protocol that were performed not more than 2 weeks (14 days) prior to the study entrance.

³In case of no available results of electrocardiography performed no more than in 6 months prior to the study entrance.

⁴In case of no available results of blood tests that were performed not more than 2 weeks (14 days) prior to the study entrance.

Fig. 1. Dosage regimen in patients with stage 2 AH.

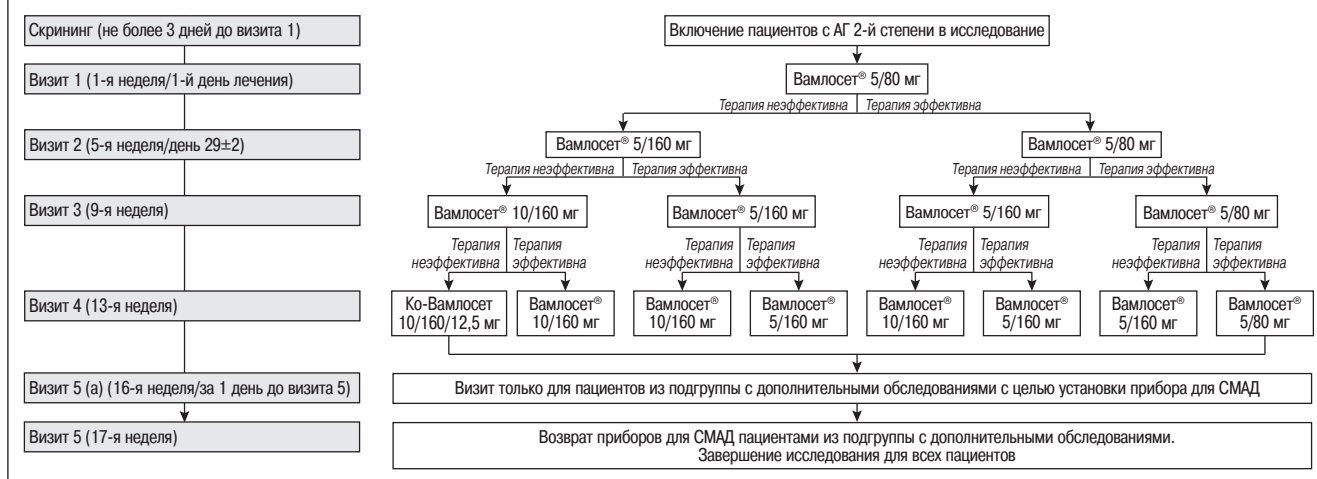
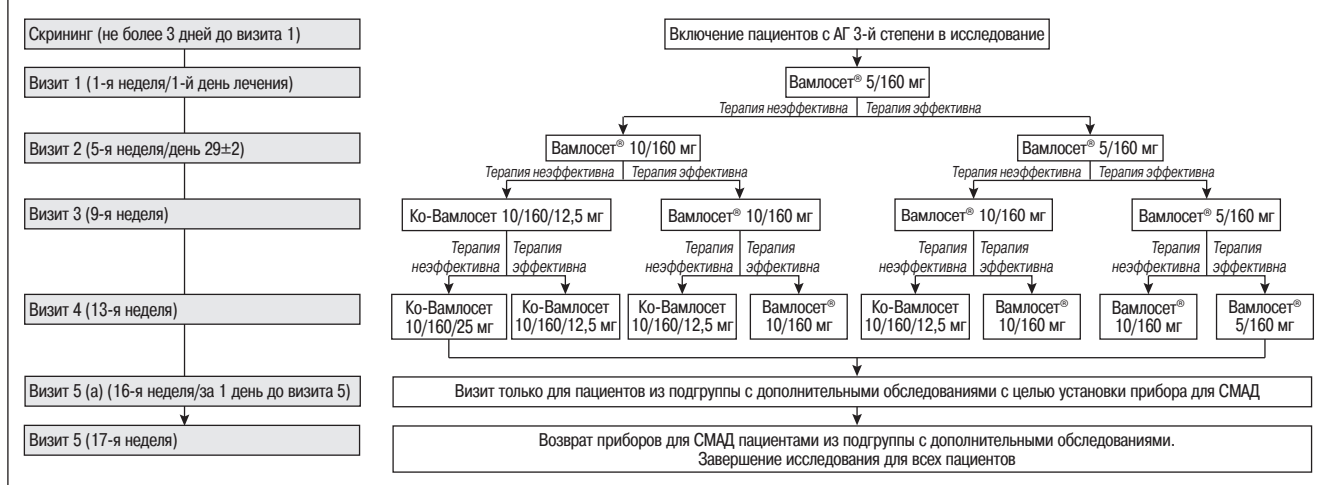


Fig. 2. Dosage regimen in patients with stage 3 AH.



являлись симптомы повышенного АД без АГТ, на период до визита 1 разрешалось назначение одного из короткодействующих препаратов: каптоприл, нифедипин, моксонидин.

В исследовании лечение проводилось препаратами Вамлосет® (амлодипин/валсартан) в дозах 5/80 мг, 5/160 мг, 10/160 мг и Ко-Вамлосет (амлодипин/валсартан/ГХТ) в дозах 10/160/12,5 мг, 10/160/25 мг. Дозировки, способ введения и режим дозирования препаратов Вамлосет® и Ко-Вамлосет соответствовали рекомендациям, изложенным в инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов. Пациенты принимали препарат ежедневно внутрь, запивая небольшим количеством воды, независимо от времени приема пищи 1 раз в день утром, между 7:00 и 11:00. В дни визитов в клинический центр пациенты не принимали исследуемые АГП до измерения АД врачом-исследователем.

В исследовании формировалось две группы лечения, включающие пациентов с АГ 2 и 3-й степени, отличающиеся схемой назначения лекарственных препаратов. Всем пациентам с АГ 2-й степени назначался препарат Вамлосет® (амлодипин/валсартан, 5/80 мг); рис. 1. Всем больным с АГ 3-й степени назначался препарат Вамлосет® (амлодипин/валсартан, 5/160 мг); рис. 2. Терапию пересматривали и при необходимости корректировали каждые 4 нед согласно представленным схемам.

Для самостоятельного контроля АД (СКАД) всем пациентам на визите 1 выдавались автоматические тонометры и дневники СКАД, которые пациенты заполняли самостоятельно со-

гласно рекомендациям (измерения должны были проводиться каждый день утром с 7:00 до 11:00 и вечером с 19:00 до 23:00). Пациенты должны были приносить дневники на следующий визит для сдачи врачу-исследователю. Для того чтобы сделать заключение по параметру эффективности, рассчитывался «процент пациентов, достигших целевого уровня АД по данным СКАД через 16 нед терапии», у которых по данным дневников в течение 7 последних дней приема препарата до визита 5 не было зафиксировано превышения целевого уровня АД.

Целевыми уровнями АД по данным СКАД явились: САД $\leq$ 134 мм рт. ст., ДАД $\leq$ 84 мм рт. ст. [2].

Пациентам из подгруппы с дополнительными обследованиями помимо всех процедур проводилось СМАД. Остальные показатели (измерение скорости распространения пульсовой волны, измерение центрального аортального давления, расчет индекса аугментации, определение уровней маркеров повреждения эндотелия) будут рассмотрены в дальнейшем. Набор пациентов в подгруппу с дополнительными обследованиями осуществлялся только в трех клинических центрах – Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, МБУЗ «Городская больница скорой медицинской помощи г. Ростова-на-Дону».

Длительность лечения у всех пациентов составляла примерно 16 нед, пациенты должны были посещать клинический центр с интервалом в 4 нед. В течение исследования каждый

Таблица 2. Включение пациентов в популяции для анализа
Table 2. Inclusion of patients in populations for analysis

Название популяции	Число пациентов со 2-й степенью АГ	Число пациентов с 3-й степенью АГ	Общее число пациентов в исследовании
Популяция безопасности	60	40	100
Полный набор данных для анализа эффективности, FAS	60	39	99
Популяция по протоколу, PP	48	32	80

Таблица 3. Характеристика пациентов*
Table 3. Patients' characteristics*

Показатель	Группа с АГ 2-й степени (n=60)	Группа с АГ 3-й степени (n=40)	Все больные (n=100)
Возраст (среднее $\pm$ CO), лет	60,0 $\pm$ 10,6	58,7 $\pm$ 11,4	59,5 $\pm$ 10,9
Пол (%) [мужчины/ женщины]	22 (36,7%)/38 (63,3%)	19 (47,5%)/21 (52,5%)	41 (41%)/59 (59%)
Раса европеоидная, n (%)	60 (100%)	40 (100%)	100 (100%)
Длительность АГ, мес (среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего)	83,8 $\pm$ 11,6	82,7 $\pm$ 11,9	83,4 $\pm$ 8,4
Рост, см (среднее $\pm$ CO)	166,9 $\pm$ 9,2	169,7 $\pm$ 10,0	168,0 $\pm$ 9,6
Масса тела, кг (среднее $\pm$ CO)	84,9 $\pm$ 15,5	85,2 $\pm$ 16,5	85,0 $\pm$ 15,8
Индекс массы тела, кг/м ² (среднее $\pm$ CO)	30,5 $\pm$ 5,4	29,5 $\pm$ 4,5	30,1 $\pm$ 5,1

*Популяция безопасности

*Safety population

Таблица 4. Перенесенные/сопутствующие заболевания и вмешательства*
Table 4. Previous/concurrent disorders and surgical interventions*

Заболевание/вмешательства	Группа с АГ 2-й степени, n=60 (%)	Группа с АГ 3-й степени, n=40 (%)	Общая группа, n=100
Дислипидемия/гиперхолестеринемия	21 (35,0%)/9 (15,0%)	20 (50,0%)/3 (7,5%)	41 (41,0%)/12 (12,0%)
Ожирение	20 (33,3%)	12 (30,0%)	32 (32%)
Эндокринные нарушения	11 (18,3%)	1 (0%)	12 (12,0%)
Нарушение проводимости и ритма сердца	9 (15%)	2 (5,0%)	11 (11,0%)
Инфекции респираторной системы (бронхит/пневмония)	6 (10,0%)	2 (5,0%)	8 (8,0%)
Хроническая сердечная недостаточность	5 (8,3%)	6 (15,0%)	11 (11,0%)
Варикозная болезнь вен	5 (8,3%)	5 (12,5%)	10 (10,0%)
Сахарный диабет 2-го типа	5 (8,3%)	6 (15,0%)	11 (11,0%)
Гипергликемия натощак/нарушение толерантности к глюкозе	5 (8,3%)/3 (5,0%)	2 (5,0%)/0 (0%)	7 (7,0%)/3 (3,0%)
Стенокардия	4 (6,7%)	3 (7,5%)	7 (7,0%)
Атеросклероз аорты/брахиоцефальных артерий	3 (5,0%)/4 (6,7%)	2 (5,0%)/2 (5,0%)	5 (5,0%)/6 (6,0%)
Холецистэктомия	3 (5,0%)	2 (5,0%)	5 (5,0%)
Новообразования	3 (5,0%)	1 (2,5%)	4 (4,0%)
Атеросклероз периферических артерий	2 (3,3%)	1 (2,5%)	3 (3,0%)
Тиреоидэктомия	2 (3,3%)	0 (0%)	2 (2,0%)
Аллергические реакции	2 (3,3%)	1 (0%)	3 (3,0%)
Ишемия миокарда	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,0%)
Абляция в анамнезе	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,0%)
Тромбоцитопеническая пурпура	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,0%)
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	1 (1,7%)	1 (2,5%)	2 (2,0%)
Эрозивный гастрит	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,0%)
Нефрэктомия	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,0%)
Аденома простаты	1 (1,7%)	1 (2,5%)	2 (2,0%)
Хроническая болезнь почек/нефролитиаз	0 (0%)/1 (1,7%)	1 (2,5%)/0 (0%)	1 (1,0%)/1 (1,0%)
Диабетическая нефропатия	0 (0%)	1 (2,5%)	1 (1,0%)
Протеинурия	0 (0%)	1 (2,5%)	1 (1,0%)
Холелитиаз	0 (0%)	3 (7,5%)	3 (3,0%)

*Популяция безопасности

*Safety population

Таблица 5. АГТ и другая предшествующая терапия у больных до включения в исследование*

Table 5. AHT and other prior therapy of the patients prior to the study*

АГП, n (%)	Группа с АГ 2-й степени (n=60)	Группа с АГ 3-й степени (n=40)	Все больные (n=100)
По меньшей мере один АГП	47 (78,3%)	36 (90,0%)	83 (83,0%)
БРА	18 (30,0%)	17 (42,5%)	35 (35,0%)
ИАПФ	20 (33,3%)	15 (37,5%)	35 (35,0%)
БКК/дигидропиридиновые производные	9 (15%)	14 (35%)	23 (23%)
БКК/производные фенилалкиламина	1 (1,7%)	1 (2,5%)	2 (2,0%)
Тиазидный диуретик/спиронолактон	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,0%)
β-АБ	3 (5,0%)	3 (7,5%)	6 (6,0%)
Моксонидин	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,0%)
α-АБ	0 (0%)	1 (2,5%)	1 (1,0%)
БРА + диуретик	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,0%)
БРА + БКК	1 (1,7%)	1 (2,5%)	2 (2,0%)
ИАПФ + БКК	2 (3,3%)	0 (0%)	2 (2,0%)
β-АБ + БКК	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,0%)
β-АБ + диуретик	0 (0%)	1 (2,5%)	1 (1,0%)
Сопутствующая терапия			
Статины	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,0%)
Сульфонамиды	10 (16,7%)	6 (15,0%)	16 (16%)
Бигуаниды	0 (0%)	1 (2,5%)	1 (1,0%)
Глюкокортикоиды	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,0%)
Ингибиторы протонной помпы	0 (0%)	1 (2,5%)	1 (1,0%)
Тиреодные гормоны	2 (3,3%)	0 (0%)	2 (2,0%)
Варфарин	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,0%)
Ацетилсалициловая кислота	4 (6,7%)	6 (15,0%)	10 (10%)

Примечание. АБ – адреноблокатор.

*Популяция безопасности

*Safety population

Таблица 6. Статус пациентов на момент включения в исследование*

Table 6. Patients status at study enrollment*

Статус пациентов	Группа АГ 2-й степени (n=60)		Группа АГ 3-й степени (n=40)		Всего (n=100)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Больные, получавшие до включения в исследование АГТ и не достигшие целевого уровня АД	47	78,3	36	90,0	83	83,0
Больные, ранее не принимавшие АГТ (офисное САД≥160 мм рт. ст. и/или офисное ДАД≥100 мм рт. ст.)	13	21,7	4	10,0	17	17,0

Примечание: n – число пациентов в популяции.

Note: n – number of patients in population.

*Популяция безопасности

*Safety population

пациент должен был пройти не менее 5 визитов (не менее 7 визитов для пациентов из подгруппы с дополнительными обследованиями). Для визитов 2, 3, 4, 5 допускалось отклонение ± 2 дня от прописанных в протоколе дней посещения клинического центра. Для пациентов из подгруппы с дополнительными обследованиями предусматривались дополнительные визиты для измерения СМАД.

На визитах наблюдения решение о необходимости коррекции АГТ принимал врач-исследователь на основании анализа жалоб пациента, общего состояния и физикального осмотра, результатов измерения офисного АД, данных дневника СКАД. Схема визитов исследования и процедур представлена в табл. 1.

При оценке **эффективности гипотензивной терапии** оценивались следующие параметры:

• **Первичные:**

- процент пациентов, достигших целевого уровня офисного АД через 16 нед терапии (снижение САД/ДАД по крайней мере до 139/89 мм рт. ст. или как минимум до 139/84 мм рт. ст. у пациентов с СД);
- достижение общей клинической эффективности.

• **Вторичные:**

- уровень снижения АД в мм рт. ст. через 16 нед терапии в общей группе и у пациентов с АГ 2 и 3-й степени (отдельно для каждой степени АГ);
- процент пациентов, достигших целевого уровня АД по данным СКАД через 16 нед терапии;
- процент пациентов, достигших целевого уровня показателей суточного профиля АД по данным СМАД через 16 нед терапии (для пациентов из подгруппы с дополнительными обследованиями);
- для пациентов из подгруппы с дополнительными обследованиями оценивался процент пациентов, у которых определено положительное влияние исследуемой терапии через 16 нед на следующие показатели: функцию эндотелия, эластичность артерий (динамика скорости распространения пульсовой волны и индекс аугментации), центральное аортальное давление;
- у всех пациентов также оценивались метаболическая нейтральность исследуемых препаратов (уровни глюкозы, мочевой кислоты, липидный профиль), уровень альбуми-

на в моче, эректильная функция у мужчин, качество жизни по сравнению с исходными данными (по результатам анкет оценки качества жизни SF-36).

- **Третьичные:** процент пациентов, которые оценили исследуемую терапию как более удобную по сравнению с предыдущей АГТ (по результатам заполнения визуальных аналоговых шкал).

Общая клиническая эффективность исследуемых препаратов оценивалась в конце лечения в соответствии со следующими критериями на основании достигнутого уровня офисного АД, наличия и тяжести нежелательных явлений (НЯ):

- **Чрезвычайно высокая** – достигнуто снижение офисного АД до 139/89 мм рт. ст. (139/84 мм рт. ст. у пациентов с СД) или более низких значений при отсутствии НЯ.
- **Очень высокая** – достигнуто снижение офисного АД до 139/89 мм рт. ст. (139/84 мм рт. ст. у пациентов с СД) или более низких значений при наличии легких НЯ, которые не требовали отмены исследуемых препаратов.
- **Высокая** – не достигнуто целевое офисное АД, но достигнуто снижение офисного САД как минимум на 10 мм рт. ст. и офисного ДАД как минимум на 5 мм рт. ст. при отсутствии НЯ.
- **Удовлетворительная** – достигнуто снижение офисного АД до 139/89 мм рт. ст. (139/84 мм рт. ст. у пациентов с сахарным диабетом) либо более низких значений, либо снижение офисного систолического АД как минимум на 10 мм рт. ст. и офисного диастолического АД как минимум на 5 мм рт. ст. при наличии нежелательных явлений легкой степени тяжести, которые не требовали отмены исследуемых препаратов; либо было достигнуто снижение только офисного систолического АД как минимум на 10 мм рт. ст., либо только офисного диастолического АД как минимум на 5 мм рт. ст. при наличии нежелательных явлений легкой/средней степени тяжести, которые не требовали отмены исследуемых препаратов.
- **Неудовлетворительная** – у пациента развились НЯ, потребовавшие отмены исследуемых препаратов, или офисное САД снизилось менее чем на 10 мм рт. ст. или офисное ДАД – менее чем на 5 мм рт. ст.

При оценке параметров безопасности оценивалась общая частота НЯ, связанных с применением препарата, в частности частота развития ортостатической гипотензии – снижения САД ≥ 20 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 10 мм рт. ст. при перемене положения тела (сидя, стоя), сохраняющегося в течение 3 мин после подъема; частота НЯ, стратифицированных по типам; частота случаев досрочного выбывания пациентов из-за причин, связанных с безопасностью лечения.

Статистические методы. Описательная статистика для количественных переменных представлена числом валидных наблюдений, средним значением, стандартным отклонением (СО), медианой, стандартной ошибкой среднего, минимальными и максимальными значениями; для категориальных (качественных) переменных – числом и долей пациентов. Для среднего изменения САД и ДАД рассчитан 95% доверительный интервал (ДИ) для каждого показателя (САД и ДАД), а также 97,5% ДИ для каждого показателя, чтобы гарантировать совместную валидность. В случае значительного отклонения распределения изменений от нормального закона дополнительно применялся непараметрический парный критерий знаковых рангов Уилкоксона. Для показателей, представляющих собой доли, результат представлен с двусторонним 95% ДИ Клоппера–Пирсона. Для показателей, оцениваемых только у пациентов из подгруппы с дополнительными обследованиями, доли вычислены от численности подгруппы в соответствующей популяции. Статистический анализ был выполнен компанией ООО «Дата МАТРИКС» в соответствии со статистическими методами, предусмотренными протоколом, с использованием программного обеспечения IBM SPSS, версия 24.0.

Результаты и обсуждение

В популяцию безопасности включены 100 пациентов, которым назначена терапия исследуемыми препаратами (табл. 2).

В полный набор данных для анализа эффективности (Full Analysis Set – FAS) были включены 99 пациентов (у 1 пациента отсутствовали данные для оценки показателей эффективности после начала АГТ, поскольку он по собственному желанию после визита 1 прекратил участие в исследовании). Популяция по протоколу (выборка Per Protocol – PP) включала 80 пациентов полного набора данных, завершивших исследование без серьезных нарушений протокола, которые могли бы повлиять на оценку первичных параметров эффективности.

Популяция PP была взята в качестве основной для анализа следующих показателей через 16 нед терапии: целевого уровня офисного АД; уровня снижения АД в мм рт. ст.; достижения общей клинической эффективности. Популяция FAS с восстановлением пропущенных значений с помощью Last Observation Carried Forward (LOCF) использовалась для анализа через 16 нед терапии: процента пациентов, достигших целевого уровня АД по данным СКАД; процента пациентов, достигших целевого уровня показателей суточного профиля АД по данным СМАД.

В общей группе из 100 больных в возрасте $59,5 \pm 10,9$ года 41% составили мужчины, 59% – женщины. Длительность предшествующей АГ была в среднем $83,4 \pm 8,4$ мес (табл. 3). Средний индекс массы тела на 1-м визите составил $30,1 \pm 5,1$ кг/м², ожирение отмечалось у 32% больных. Группы больных с АГ 2 и 3-й степени были сопоставимы по возрасту, полу, длительности АГ, индексу массы тела. Статус курения отмечался у 13% пациентов, курение в прошлом – у 12% больных; 100% указали на отсутствие злоупотребления алкоголем и отрицали употребление наркотических и психотропных средств.

У 41 (41%) пациента в общей группе отмечалась дислипидемия, у 12 (12,0%) – гиперхолестеринемия. Атеросклероз периферических артерий встречался у 3% больных, атеросклероз аорты, брахиоцефальных артерий – у 11% больных. Гипергликемия натощак и нарушение толерантности к глюкозе выявлены у 7 (7,0%) и 3 (3,0%) пациентов соответственно. СД 2-го типа отмечался у 11% пациентов в общей группе, у 8,3 и 15% больных в группах с АГ 2 и 3-й степени. Хронической сердечной недостаточностью страдали 11% больных в общей группе, у 7% пациентов отмечалась стенокардия. Спектр перенесенной и сопутствующей патологии представлен в табл. 4.

Предшествующую АГТ к моменту включения в исследование получали 83 пациента. Из них блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) наиболее часто применялись в режиме предшествующей монотерапии (35,0 и 35,0% соответственно); табл. 5.

При оценке исходного статуса АГТ у пациентов на момент включения в исследование в общей группе доля больных, принимавших моно- или двойную АГТ и не достигших целевого уровня офисного АД, составила 83% и была наибольшей в группе АГ 3-й степени – 90% (табл. 6). Ранее не леченные больные (офисное САД ≥ 160 мм рт. ст. и/или офисное ДАД ≥ 100 мм рт. ст.) в популяции исследования составили 17%, в группах 2 и 3-й степени АГ – 21,7% и 10% соответственно.

Таким образом, пациенты с АГ 2 и 3-й степени включались в исследование VICTORY II в связи с недостижением целевых уровней АД на фоне применения у подавляющего большинства больных гипотензивной терапии. К моменту включения в исследование пациенты с АГ 2 и 3-й степени получали главным образом основные классы АГП, для которых в многочисленных РКИ доказана способность предупреждать развитие сердечно-сосудистых осложнений [1, 2, 5]. Однако у 1% больных в режиме монотерапии назначались α -адреноблокаторы, у 1% – моксонидин. В соответствии с современными рекомендациями у данных пациентов должна была рассматриваться рациональная комбинированная АГТ.

В исследовании VICTORY II исследуемыми препаратами были ФК антигипертензивных компонентов с дополняющим друг друга механизмом контроля АД: блокатора медленных кальциевых каналов амлодипина, БРА валсартана и тиазидного диуретика ГХТ. Применение комбинированных АГП с фиксированными дозами упрощает схему лечения и позволяет

избежать ухудшения результатов лечения при пропуске приема препарата [10, 11]. Амлодипин обладает более высокой сосудистой избирательностью, более медленным и постепенным началом действия, длительностью действия и более низкой рефлекторной симпатической активацией [2, 12]. Валсартан, высокоселективный БРА, не обладающий свойствами антагониста, помимо антигипертензивного эффекта оказывает кардиопротективное действие – уменьшение гипертрофии и фиброза миокарда, улучшение гемодинамики и функции сердца [1, 10]. ГХТ – мощный диуретик, который ингибирует реабсорбцию натрия и хлоридов в дистальных отделах собирательных канальцев почек и увеличивает объем мочи. Установлено, что диуретики способны усиливать антигипертензивное действие большинства других АГП, нивелируя их побочные эффекты, приводящие к задержке воды и соли [10, 13].

В общей группе исследования наибольшая длительность применения – $75,9 \pm 39,9$ дня – отмечалась для стартовой дозы препарата Вамлосет® 5/80 мг (табл. 7). В результате титрации пациенты получали Вамлосет® в дозировках 5/160 мг и 10/160 мг, а также Ко-Вамлосет в дозах 10/160/12,5 мг и 10/160/25 мг. Ко-Вамлосет, комбинация трех АГП с дополняющими друг друга механизмами контроля АД, приводит к более выраженному снижению АД по сравнению с динамикой, достигнутой при назначении монотерапии одним из препаратов в составе комбинации.

Группа пациентов с АГ 2-й степени ($n=60$) в среднем $75,9 \pm 39,9$ дня получали Вамлосет® 5/80 мг, в среднем $53,8 \pm 28,1$ и $39,5 \pm 19,5$ дня – Вамлосет® 5/160 мг и 10/160 мг соответственно. Ко-Вамлосет 10/160/12,5 мг назначался в течение $28,0 \pm 0$ дня. Потребности в назначении препарата Ко-Вамлосет 10/160/25 мг не отмечалось. В группе с АГ 3-й степени ($n=40$) стартовая терапия препаратом Вамлосет® 5/160 мг проводилась на протяжении $71,3 \pm 41,2$ дня. Вамлосет® 10/160 мг назначался в течение $54,3 \pm 26,5$ дня. Длительность лечения Ко-Вамлосетом 10/160/12,5 мг в этой группе была наиболее длительной – $43,2 \pm 14,9$ дня. Ко-Вамлосет 10/160/25 мг назначался в течение $28,7 \pm 1,5$ дня (см. табл. 7). В таблице представлено среднее количество дней лечения, рассчитанное по данным всех пациентов. Все режимы терапии характеризовались высокой комплаентностью пациентов.

Более высокая клиническая эффективность комбинации амлодипин/валсартан и амлодипин/валсартан/ГХТ по сравнению с монотерапией показана в ряде исследований. Комбинированная терапия оказывает одновременное действие на разные физиологические системы, участвующие в регуляции АД [14, 15]. Кроме того, сочетание двух или более препаратов может способствовать более высокому уровню приверженности в связи с упрощением схемы лечения; привести к более адекватному контролю АД, чем при монотерапии; улучшить переносимость терапии за счет снижения частоты дозозависимых НЯ, наблюдаемых при применении более высоких доз отдельных препаратов, ослабления побочных эффектов некоторых препаратов при совместном назначении; проявить дополнительные/синергические вазопротекторные или плейотропные эффекты [5, 16]. Эти преимущества позволяют достигнуть целевых значений АД у наибольшего числа пациентов.

Важно отметить, что шаги АГТ в исследовании VICTORY II отражают современный алгоритм лечения АГ, когда в качестве стартовой комбинации рассматривается БРА или ИАПФ в сочетании с блокаторами кальциевых каналов (БКК) или диуретиком, предлагается или возможность использования более высоких дозировок в комбинации, или сразу переход на 3-компонентную схему лечения. Оба подхода допустимы на этапе 2-компонентной схемы, но они должны обеспечить достижение целевого АД в течение 3 мес с шагом титрации дозы приблизительно 4 нед [1, 5]. Именно такие временные интервалы разделяли визиты у больных в исследовании VICTORY II. ФК в сравнении со свободными комбинациями значительно повышают приверженность к лечению [5, 11].

(и обновленными рекомендациями по АГ 2018 г.) под достижением целевого уровня офисного АД подразумевается снижение САД/ДАД по крайней мере до 139/89 мм рт. ст. или как минимум до 139/84 мм рт. ст. у пациентов с СД [1, 2]. Среди включенных в исследование пациентов у 5 пациентов с АГ 2-й степени и у 6 пациентов с АГ 3-й степени отмечался СД 2-го типа – всего 11 (11%) пациентов.

В популяции РР целевого уровня офисного АД через 16 нед достигли 90,0% (95% ДИ 81,2–95,6%) больных (табл. 8).

В популяции РР общей клинической эффективности (градации чрезвычайно высокая + очень высокая + высокая + удовлетворительная) достигли 98,8% больных (95% ДИ 93,2–100%); табл. 9.

В свете современных рекомендаций метод СКАД может применяться для диагностики АГ, а также осуществления мониторинга результатов лечения АГП и контроля достижения целевого АД [5]. Доля пациентов, достигших целевого уровня АД по данным СКАД через 16 нед терапии, определялись на основании жесткого критерия – отсутствие случаев превышения целевого уровня АД в течение 7 последних дней приема препарата до визита 5 в популяции FAS с восстановлением пропущенных значений с помощью LOCF. В общей группе она составила 40,2% (95% ДИ 30,1–51,0%), в группе с АГ 2-й степени – 32,1% (95% ДИ 20,3–46,0%), в группе с АГ 3-й степени – 52,8% (95% ДИ 35,5–69,6%).

Обсуждая полученные результаты, следует принимать во внимание тот факт, что оценка СКАД может быть проблематичной, если тщательно не определена технология измерения/учета результатов и соблюдения пациентами полученных инструкций по измерению АД. Например, по данным некоторых исследований, точность и воспроизводимость данных при использовании приборов для измерения АД с функцией памяти была намного выше, чем при использовании дневников самоконтроля. Качество ведения дневников давления также может быть недостаточным, в том числе и в обычной клинической практике. На измерения при СКАД могут оказывать влияние образ жизни пациентов: их пищевые привычки, водный баланс, эмоциональный фон, прием алкоголя во время или после ужина, привычка принимать душ перед сном и др. К тому же измерения АД на дому могут являться стрессовым фактором, что *per se* может приводить к более высоким цифрам АД. При чрезмерном мониторинге больной может записывать более высокие цифры. Все это может приводить к определенным ограничениям в оценке результатов СКАД и снижает их достоверность. Данное исследование обозначило оценку СКАД с должным качеством измерений АД пациентами на дому как чрезвычайно важную проблему.

СМАД с оценкой суточного профиля АД является важным инструментом как для диагностики АГ, так и для оценки эффективности проводимой АГТ, роль и методы подчеркиваются в современных рекомендациях [1, 5]. Данный показатель в рамках исследования VICTORY II оценивался в дополнительной группе обследования у 40 пациентов в 3 медицинских центрах, техническое оснащение которых позволяло сделать измерения. Целевого уровня всех показателей суточного профиля АД по данным СМАД через 16 нед терапии достигли 26,5% (95% ДИ 12,9–44,4%) для пациентов из подгруппы с дополнительными обследованиями в популяции FAS с восстановлением пропущенных значений с помощью LOCF. Тем не менее все средние изменения (снижения) в обеих группах и в общей группе (анализ с помощью парного критерия Стьюдента) были статистически значимыми на уровне значимости 5%, за исключением показателя среднего ночного САД в группе пациентов с АГ 2-й степени ($p=0,364$) и среднего ночного ДАД в группе пациентов с АГ 3-й степени ($p=0,086$). Таким образом, в результате исследования показаны возможности терапии препаратами Вамлосет® и Ко-Вамлосет в улучшении суточного профиля АД, что может улучшить прогноз больных с АГ 2–3-й степени.

Остальные результаты анализа данных из подгруппы больных с дополнительными исследованиями будут представлены в последующем.

Таблица 7. Прием препаратов и комплаентность по препаратам исследования*

Table 7. Medications use and patients compliance to study medications*

	Группа с АГ 2-й степени (n=60)	Группа с АГ 3-й степени (n=40)	Все больные (n=100)
Вамлосет® 5/80 мг			
Прием препарата, дней	75,9±39,9	–	75,9±39,9
Прием препарата, таблеток	90,0 [26; 119]	–	90,0 [26; 119]
Комплаентность, %	100,5±2,9	–	100,5±2,9
Вамлосет® 5/160 мг			
Прием препарата, дней	53,8±28,1	71,3±41,2	63,7±36,9
Прием препарата, таблеток	30,0 [27; 90]	60,0 [26; 120]	56 [26; 120]
Комплаентность, %	101,7±6,2	101,0±2,8	101,3±4,6
Вамлосет® 10/160 мг			
Прием препарата, дней	39,5±19,5	54,3±26,5	49,2±25,0
Прием препарата, таблеток	29,0 [12; 60]	55,0 [25; 90]	50,5 [12; 90]
Комплаентность, %	99,6±3,2	99,6±4,4	99,6±3,9
Ко-Вамлосет 10/160/12,5 мг			
Прием препарата, дней	28,0±0	43,3±14,9	40,2±14,6
Прием препарата, таблеток	29,0 [28; 30]	42,0 [28; 59]	30,0 [28; 59]
Комплаентность, %	103,6±5,1	99,0±1,9	99,9±3,1
Ко-Вамлосет 10/160/25 мг			
Прием препарата, дней	–	28,7±1,5	28,7±1,5
Прием препарата, таблеток	–	35,0 [32; 35]	35,0 [32; 35]
Комплаентность, %	–	118,6±2,0	118,6±2,0

Примечание. Значения: прием препарата, дней; комплаентность – взяты по среднему значению; значение: прием препарата, таблеток – взято по медиане.

Note. Indicators: taking the drug, days; compliance – are presented as the average value; indicator: taking the drug, tablets

*Популяция безопасности

*Safety population

Таблица 8. Доля пациентов, достигших целевого уровня офисного АД через 16 нед терапии

Table 8. Proportion of patients who achieved target BP level after 16 weeks of treatment

Достижение целевого уровня офисного АД	Группа с АГ 2-й степени	Группа с АГ 3-й степени	Все больные
Популяция PP (n=80)	93,8% (n=48)	84,4% (n=32)	90,0%

Таблица 9. Достижение общей клинической эффективности*

Table 9. Overall clinical effectiveness achievement*

			Группа		Всего
			2-я степень АГ	3-я степень АГ	
Общая клиническая эффективность	Чрезвычайно высокая	n	34	26	60
		%	70,8%	81,3%	75,0%
	Очень высокая	n	11	1	12
		%	22,9%	3,1%	15,0%
	Высокая	n	1	0	1
		%	2,1%	0,0%	1,3%
	Удовлетворительная	n	1	5	6
		%	2,1%	15,6%	7,5%
	Неудовлетворительная	n	1	0	1
		%	2,1%	0,0%	1,3%
	Всего	n	48	32	80
		%	100,0%	100,0%	100,0%

*Популяция PP

*Population PP

Таблица 10. Динамика офисного САД и ДАД на фоне терапии препаратами Вамлосет® и Ко-Вамлосет®
Table 10. Office sBP and dBP dynamics in patients treated with Vamloset® and Co-Vamloset®

Группа	Визит 1/1-я неделя/день 1	Визит 5/17-я неделя/визит 4 + 28 дней ± 2 дня
АГ 2-й степени (n=48)	155,5±8,9/94,2±9,1	124,9±7,8/78,7±5,8
АГ 3-й степени (n=32)	163,0±12,8/94,9±9,2	128,5±8,5/78,2±6,2
Все больные (n=80)	158,5±11,2/94,5±9,1	126,3±8,2/78,5±5,9

*В популяции РР; все значения и изменения в среднем, значения округлены.

*In PP population; all parameters and mean changes, rounded values.

В популяции безопасности только 6 НЯ у 5 (5%) пациентов привели к отмене терапии исследуемым препаратом: периферические отеки (3 случая), фибрилляция предсердий и пневмония, аллергический дерматит. Большинство НЯ были легкой степени, 15 НЯ – среднетяжелые, 1 НЯ – тяжелое (пароксизм фибрилляции предсердий). Среди НЯ, связанных с приемом исследуемых препаратов, отмечались: ортостатическая гипотония (10%), периферические отеки (7%), головная боль (1%), головокружение (1%), астения (2%), гипотония (2%). Случаев смерти в ходе проведения исследования зарегистрировано не было.

Заключение

В клиническом исследовании VICTORY II у больных с АГ 2–3-й степени показаны эффективность и безопасность препаратов Вамлосет® и Ко-Вамлосет. Дизайн исследования предполагал назначение ФК Вамлосет® (амлодипин/валсартан 5/80 мг, 5/160 мг) на старте терапии с пошаговой титрацией доз АГП. Эта стратегия одной таблетки прописана в современных рекомендациях и должна использоваться в рутинной практике для контроля АД, в том числе у пациентов, имеющих сопутствующую патологию. Назначение препаратов Вамлосет® и Ко-Вамлосет обеспечило оптимальное снижение АД, даже у больных, ранее принимавших АГТ:

- 90% пациентов с АГ 2–3-й степени в популяции РР через 16 нед терапии достигли целевого уровня офисного АД, среднее изменение САД составило -32,2 мм рт. ст., ДАД – -16,0 мм рт. ст.
- В группе с АГ 2-й степени целевого уровня офисного АД достигли 93,8% больных, при этом среднее изменение САД составило -30,7 мм рт. ст., ДАД – -15,5 мм рт. ст.
- У пациентов с АГ 3-й степени целевые уровни АД были достигнуты у 84,4% больных, среднее изменение САД составило -34,6 мм рт. ст., ДАД – -16,7 мм рт. ст.
- Общая клиническая эффективность, свидетельствующая об оптимальной эффективности лечения с достижением целевого уровня офисного АД и благоприятном профиле переносимости, отмечалась у 98,8% больных.
- Через 16 нед терапии в популяции FAS с восстановлением пропущенных значений с помощью LOCF 40,2% пациентов достигали целевого уровня АД по данным СКАД. Учитывая ограничения в оценке результатов, данная практика нуждается в дальнейшем изучении, стандартизации и улучшении.
- По данным СМАД через 16 нед терапии 26,5% пациентов достигли целевого уровня показателей суточного профиля АД (для пациентов из подгруппы с дополнительными обследованиями в популяции FAS с восстановлением пропущенных значений с помощью LOCF), что указывает на дополнительное влияние исследуемой АГТ на прогноз пациентов с АГ 2–3-й степени.
- В исследовании получены данные, свидетельствующие о хорошей переносимости АГТ, что согласуется с установленным профилем безопасности исследуемых лекарственных препаратов. Только у 6 пациентов потребовалась отмена исследуемой терапии в связи с развитием НЯ/серьезных НЯ. Из 3 случаев серьезных НЯ только один был связан с приемом препаратов исследования. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что исследуемая терапия продемонстрировала оптимальную эффективность и безопасность и может широко применяться у больных с АГ 2–3-й степени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J 2018; 39: 3021–104.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; 31 (7): 1281–357.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 2005; 365: 217–23.
- 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. et al. Analiz smernosti ot serdechno-sosudistykh zabolevaniy v 12 regionakh Rossiiskoi Federatsii, uchastvuiushchikh v issledovanii "Epidemiologia serdechno-sosudistykh zabolevaniy v razlichnykh regionakh Rossii". Ros. kardiolog. zhurn. 2012; 5: 6–11 (in Russian).]
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of experts. Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019; 16 (1): 6–31 (in Russian).]
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360: 1903–13.
- De Buyzere ML, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. Prog Cardiovasc Dis 2008; 50: 238–63.
- 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: 59–66. [Leonova M.V., Shteinberg L.L., Belousov Yu.B. et al. Rezul'taty farmakoepidemiologicheskogo issledovaniia arterial'noi gipertonii Pifagor IV: priverzhennost' vrachei. Ros. kardiolog. zhurn. 2015; 1: 59–66 (in Russian).]
- Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med 2009; 122: 290–300.
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. от имени группы российских исследователей. 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 гипертензией 1–2-й степени. Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 71–82. [Chazova I.E., Martynyuk T.V. on behalf of a group of Russian researchers. The first results of the VICTORY international clinical trial: the efficacy and safety of antihypertensive monotherapy with valsartan and its fixed combination with hydrochlorothiazide in different dose modes in patients with grade 1–2 arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2015; 12 (2): 71–82 (in Russian).]
- Volpe M, Christian Rump L, Ammentorp B, Laeis P. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. Clin Drug Invest 2012; 32: 649–64.
- Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S et al. Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. J Hypertens 2011; 29: 1649–59.
- Колос И.П., Мартынюк Т.В., Сафарян А.С. и др. Изучение эффективности терапии ингибитором ангиотензин-прекращающего фермента рамиприлом и его комбинации с гидрохлоротиазидом у пациентов с артериальной гипертензией избыточной массой тела: исследование ХАРИЗМА. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2008; 7 (2): 65–71. [Kolos I.P., Martynyuk T.V., Safarian A.S. et al. Izuchenie effektivnosti terapii ingibitorom angiotenzin-prekrashchayushchego fermenta ramiprilom i ego kombinatsii s gidrokhlorotiazidom u patsientov s arterial'noi gipertoniei izbytochnoi massoi tela: issledovanie KHARIZMA. Kardiolog. terapiia i profilaktika. 2008; 7 (2): 65–71 (in Russian).]
- 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).]
- MacDonald TM, Williams B, Webb DJ et al. British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. J Am Heart Assoc 2017; 6: e006986.

Информация об авторах / Information about the authors

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

Мартынюк Тамара Витальевна – д-р мед. наук, рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: trukhiniv@mail.ru

Родненков Олег Владимирович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Гориева Шурат Бадиевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. функциональной диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Рогоза Анатолий Николаевич – д-р биол. наук, проф., рук. отд. функциональной диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Архипов Михаил Викторович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ФПК и ПП ФГБОУ ВО УГМУ

Гринштейн Юрий Исаевич – д-р мед. наук, проф., каф. терапии ИПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225; eLibrary SPIN: 3910-6585

Галивич Альберт Сарварович – д-р мед. наук, проф., каф. кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ»

Ротарь Оксана Петровна – д-р мед. наук, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Хаишева Лариса Анатольевна – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО РостГМУ

Каменева Татьяна Рудольфовна – канд. мед. наук, ГБУЗ «ГКБ им. М.П. Кончаловского ДЗМ»

Irina E. Chazova – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

Tamila V. Martynyuk – D. Sci. (Med.), Prof., Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: trukhiniv@mail.ru

Oleg V. Rodnenkov – Cand. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology

Shurat B. Gorieva – Cand. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology

Anatolii N. Rogozha – D. Sci. (Biol.), Prof., Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology

Mikhail V. Arkhipov – D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University

Yury I. Grinshtein – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetski Krasnoyarsk State Medical University

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Prof., Department of Therapy and Multimorbidity, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID:0000-0002-0795-8225; eLibrary SPIN: 3910-6585

Albert S. Galiyev – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University

Oxana P. Rotar – D. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre

Larisa A. Khaisheva – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University

Tatiana R. Kameneva – Cand. Sci. (Med.), Konchalovskiy City Clinical Hospital

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.04.2020

Статья принята в печати / The article approved for publication: 16.07.2020