

DOI: 10.26442/2075-082X_14.2.80-89

Итоги международного клинического исследования VICTORY: эффективность и безопасность антигипертензивной монотерапии валсартаном (Вальсакор®) и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом (Вальсакор® Н) у пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени в рутинной клинической практике*

И.Е.Чазова¹, Т.В.Мартынюк^{2,3}, R.Accetto², Yu.Sirenko³, J.Vincelj⁴, J.Widimsky Jr.⁵, V.Barbič-Žagar⁶, М.В.Архипов⁷, Ю.И.Гринштейн⁸, О.Д.Остроумова⁹, А.С.Галаявич¹⁰, О.П.Ротарь¹¹, Л.А.Хайшева¹², С.В.Недогода¹³

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а;

²Department of Hypertension, University Medical Centre Ljubljana, Hospital Dr. Peter Držaj, Vodnikova cesta 62, 1000 Ljubljana, Slovenia;

³Institute of Cardiology, Narodnoho Opolchennya St, 5, 02000, Ukrajina, Kyiv;

⁴Institute of Cardiovascular Diseases, Dubrava University Hospital, Avenija Gojka Šuška 6, 10000, Zagreb, Croatia;

⁵Centre for Hypertension, 3rd Internal Department, General Faculty Hospital, 1st Medical Faculty, Charles University, U nemocnice 1. 128 08 Prague 2, Czech Republic;

⁶Krka d.d., Novo mesto, Dunajska 65, 1000 Ljubljana, Slovenia;

⁷ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет». 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3;

⁸ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1;

⁹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1;

¹⁰ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49;

¹¹НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ им В.А.Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д. 2;

¹²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29;

¹³ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1

✉trukhiniv@mail.ru

Целью исследования VICTORY явилась оценка эффективности и безопасности монотерапии валсартаном (Вальсакор®) и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом – ГХТ (Вальсакор® Н) в рутинной клинической практике у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени.

Материал и методы. В международном многоцентровом открытом проспективном рандомизированном исследовании приняли участие 356 пациентов с АГ 1–2-й степени из 5 стран, в том числе 130 пациентов из РФ. В России исследование проводилось в 7 городах страны, в 8 клинических центрах. Пациентам, получавшим антигипертензивную терапию на визите скрининга, проводился отмысловый 7-дневный период. Стартовая доза валсартана (Вальсакор®, КРКА, Словения) составила 80 мг (за исключением РФ, где на визите 1 назначался Вальсакор® в дозе 160 мг, пациентам, получавшим предшествующую гипотензивную терапию, что не оказало влияния на результаты исследования). После 4 нед лечения при артериальном давлении (АД) >140/90 или 130/80 мм рт. ст. у больных высокого риска дозу увеличивали до 160 мг [в РФ – до 320 мг или назначали комбинированную терапию – Вальсакор® Н 160 (КРКА, Словения)]. Через 4 нед пациентам с недостаточным эффектом дозу валсартана увеличивали до 320 или 160/12,5 мг. Если целевые уровни АД не достигались через 4 нед, дозу увеличивали до 320/12,5 мг. **Первичные конечные точки** включали оценку антигипертензивной эффективности валсартана и его фиксированной комбинации с ГХТ в отношении достижения целевого АД; оценку влияния исследуемых препаратов на жесткость аорты; сравнение абсолютных средних величин достигнутого снижения центрального и периферического АД относительно исходных значений; оценку влияния препаратов на аортальный индекс аугментации. **Вторичные конечные точки** включали сравнение первичных конечных точек при применении моно- и комбинированной терапии; оценку и сравнение эффектов моно- и комбинированной терапии на эректильную функцию у мужчин путем их анкетирования исходно и через 16 нед лечения; оценку частоты нежелательных явлений.

Результаты. Анализировались данные 365 пациентов – 196 (54,0%) женщин и 169 (46,0%) мужчин в возрасте 54,6±12,0 года. Средние исходные значения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) составили 156,6±8,9 и 95,6±6,0 мм рт. ст. соответственно, к 16-й неделе активного лечения – 130,1±8,2 и 80,9±5,8 мм рт. ст. соответственно. Среднее абсолютное снижение САД и ДАД составило 26,6±10,4 и 14,8±7,6 мм рт. ст. Снижение среднего САД и ДАД между последовательными визитами было статистически значимым в каждом периоде лечения ($p < 0,0001$). При сравнении средних значений САД и ДАД между группами монотерапии и комбинированной терапии различия были статистически значимыми ($p < 0,0001$). У 90,6% пациентов были достигнуты целевые цифры АД; достигнуты у 98% пациентов в группе монотерапии валсартаном и у 84% – в группах комбинации валсартана/ГХТ. Среднее абсолютное увеличение показателя эректильной функции составляло 0,84±2,45 ($p < 0,0001$). Различий в оценке динамики эректильной функции для групп комбинированной терапии и монотерапии выявлено не было. В течение исследования не испытывали нежелательных явлений (НЯ) и НЯ, связанных с приемом препаратов, 92,8% пациентов. Ни у одного больного в исследовании не возникло серьезных НЯ. Наиболее часто больные отмечали возникновение головной боли (1,9%), головокружения (1,6%), слабости (1,6%).

Заключение. Исследование продемонстрировало высокую эффективность и хорошую переносимость валсартана и его фиксированной комбинации с ГХТ (Вальсакор®, Вальсакор® Н) у пациентов с АГ 1–2-й степени.

1. У пациентов с АГ 1–2-й степени валсартан в виде монотерапии (Вальсакор®) и комбинации с ГХТ (Вальсакор® Н) достоверно снижает уровни САД и ДАД до нормальных значений.

*The efficacy and safety of valsartan and combination of valsartan and hydrochlorothiazide in the treatment of patients with mild to moderate arterial hypertension – VICTORY. Final report. Data on file. Krka d.d., Novo mesto, Slovenia, 2015; Kardiologia Polska 2017; 75 (1): 55–64. DOI: 10.5603/KP.2016.0135

2. Среднее абсолютное снижение САД и ДАД составило 26,6±10,4 и 14,8±7,6 мм рт. ст. соответственно.
3. К 16-й неделе лечения 90,6% пациентов достигли целевых значений АД; достижение у 98% в группе монотерапии валсартаном и у 84% – комбинации валсартана/ГХТ.
4. Препараты Вальсакор®, Вальсакор® Н имеют хороший профиль переносимости: 92,8% пациентов не испытывали НЯ и НЯ, связанные с приемом препаратов Вальсакор® и Вальсакор® Н.
5. Терапевтический эффект оценивался как хороший и очень хороший у 96,9% пациентов.
6. Общая клиническая эффективность оценивалась как отличная, очень хорошая и хорошая у 95,3% пациентов.
7. Большинство пациентов (73,7%) на терапии Вальсакором и Вальсакором Н отметили улучшение качества жизни.
8. Препараты Вальсакор®, Вальсакор® Н улучшали эректильную функцию у мужчин с АГ 1–2-й степени.

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

Для цитирования: Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Accetto R. и др. Итоги международного клинического исследования VICTORY: эффективность и безопасность антигипертензивной монотерапии валсартаном (Вальсакор®) и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом (Вальсакор® Н) у пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени в рутинной клинической практике. Системные гипертензии. 2017; 14 (2): 80–89. DOI: 10.26442/2075-082X_14.2.80-89

The results of the international clinical study VICTORY: efficacy and safety of antihypertensive monotherapy with valsartan (Valsacor®) and its fixed combination with hydrochlorothiazide (Valsacor® H) in routine clinical practice in patients with grade 1 and grade 2 hypertension

[Original article]

I.E.Chazova¹, T.V.Martynuk^{2,3}, R.Accetto², Yu.Sirenko³, J.Vincel⁴, J.Widimsky Jr.⁵, B.Barbič-Zagar⁶, M.V.Arhipov⁷, Yu.I.Grinshtein⁸, O.D.Ostroumova⁹, A.S.Galjavich¹⁰, O.P.Rotar¹¹, L.A.Haisheva¹², S.V.Nedogoda¹³

¹National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a;

²Department of Hypertension, University Medical Centre Ljubljana, Hospital Dr. Peter Držaj, Vodnikova cesta 62, 1000 Ljubljana, Slovenia;

³Institute of Cardiology. Narodnoho Opolchennya St, 5, 02000, Ukrajina, Kyiv;

⁴Institute of Cardiovascular Diseases, Dubrava University Hospital, Avenija Gojka Šuška 6, 10000, Zagreb, Croatia;

⁵Centre for Hypertension, 3rd Internal Department, General Faculty Hospital, 1st Medical Faculty, Charles University, U nemocnice 1. 128 08 Prague 2, Czech Republic;

⁶Krka d.d., Novo mesto, Dunajska 65, 1000 Ljubljana, Slovenia;

⁷Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 620028, Russian Federation, Yekaterinburg, ul. Repina, d. 3;

⁸Prof. V.F.Voino-Yasenetski Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, ul. Partizana Zhelezniaka, d. 1;

⁹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

¹⁰Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russian Federation, Kazan, ul. Butlerova, d. 49;

¹¹Department of Epidemiology of non-communicable diseases, Almazov National Medical Research Centre. 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akkuratova, d. 2;

¹²Rostov State Medical University. 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, per. Nakhichevskii, d. 29;

¹³Volgograd State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. 400131, Russian Federation, Volgograd, pl. Pavshikh bortsov, d. 1

✉trukhiniv@mail.ru

For citation: Chazova I.E., Martynuk T.V., Accetto R. et al. The results of the international clinical study VICTORY: efficacy and safety of antihypertensive monotherapy with valsartan (Valsacor®) and its fixed combination with hydrochlorothiazide (Valsacor® H) in routine clinical practice in patients with grade 1 and grade 2 hypertension. Systemic Hypertension. 2017; 14 (2): 80–89. DOI: 10.26442/2075-082X_14.2.80-89

Abstract

Objective. The VICTORY study aimed to evaluate effectiveness and safety of monotherapy with valsartan (Valsacor®) and its fixed combination with hydrochlorothiazide (Valsacor® H) in clinical practice in patients with stage 1 and stage 2 hypertension.

Materials and methods. In the prospective, randomized, open-label, international multi-centre study involved 356 patients with grade 1 and grade 2 hypertension from 5 countries, including 130 patients from Russia. In Russia the study was conducted in 7 cities, in 8 clinical centers. The patients, who were receiving antihypertensive therapy at the moment of screening, underwent a 7 days wash-out period. The starter dose of valsartan (Valsacor®, KRKA, Slovenia) was 80 mg (except for Russia where 160 mg of Valsacor® were given at the first visit, what did not influence the study results). After 4 weeks of treatment in case of blood pressure (BP) >140/90 or 130/80 mm Hg the dose was increased to 160 mg (in Russia – to 320 mg) or combined therapy with Valsacor® H (KRKA, Slovenia) was prescribed. In 4 weeks the dose of valsartan was increased to 320 or 160/12.5 mg in case of previous dose insufficiency. If target BP levels were not reached in the next 4 weeks, the dose was increased to 320/12.5 mg. **The primary endpoints** included evaluation of antihypertensive effect of valsartan and its fixed combination with hydrochlorothiazide on BP levels; evaluation of the drugs' influence on aortic stiffness; comparison of absolute average means of achieved decrease in central and peripheral BP compared with baseline; evaluation of the impact on aortic augmentation index. **The secondary endpoints** included comparison of primary endpoints when using mono and combined therapy; evaluation and comparison of the effect on erectile function in men by questionnaires at baseline and after 16 weeks of treatment; evaluation of adverse events frequency.

Results. Data on 365 patients – 196 (54.0%) female and 169 (46.0%) male aged 54.6±12.0 years were analyzed. Mean initial value of systolic (SBP) and diastolic BP (DBP) were 156.6±8.9 and 95.6±6.0 mm Hg, respectively and 130.1±8.2 and 80.9±5.8 mm Hg, respectively after 16 weeks of treatment. The mean absolute decrease of SBP and DBP was 26.6±10.4 and 14.8±7.6 mm Hg. The decrease of SBP and DBP was statistically significant in all treatment periods ($p<0.0001$). The mean absolute decrease of central SBP and DBP at the 5th visit was 19.7±12.9 and 13.9±8.5 mm Hg, respectively ($p<0.0001$). When compared, the mean values of SBP and DBP between groups of mono and combined therapy were statistically significant ($p<0.0001$). 90.6% of patients reached the target BP levels: 98% in those who received monotherapy with valsartan and 84% in those who received combination of valsartan and hydrochlorothiazide. The mean absolute increase of erectile function score was 0.84±2.45 ($p<0.0001$). There were no differences in erectile function score dynamics in the two groups of patients. 92.8% of patients did not experience adverse effects and adverse events associated with the medication. There were no cases of severe adverse events in the study. The most frequent adverse effects were headache (1.9%), dizziness (1.6%), and weakness (1.6%).

Conclusion. The study demonstrated high effectiveness and good tolerability of valsartan and its fixed combination with hydrochlorothiazide (Valsacor®, Valsacor® H) in patients with stage 1 and stage 2 hypertension.

1. Valsartan in monotherapy (Valsacor®) and in combination with hydrochlorothiazide (Valsacor® H) lowers the SBP and DBP levels to reference levels.

2. At the 16th week of treatment 90.6% reached target BP levels: 98% in the valsartan monotherapy group and 84% in the combination therapy with valsartan and hydrochlorothiazide group.

3. The medications Valsacor® and Valsacor® H have good tolerability: 92.8% of the patients did not experience any adverse effects. 7.1% of patients had at least 1 adverse effect but none of them experienced any severe adverse events.

4. The therapeutic effect was estimated as good and very good in 96.9% of patients.

5. The overall clinical effectiveness was estimated as excellent, very good and good in 95.3% of patients.

6. Most of the patients receiving Valsacor® and Valsacor® H noted an increase in life quality.

7. Treatment with Valsacor® and Valsacor® H resulted in increase of erectile function in male patients with stage 1 and stage 2 hypertension.

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

Артериальная гипертензия (АГ) – это хроническое заболевание, которое характеризуется повышением артериального давления (АД) ≥140/90 мм рт. ст. у лиц в возрасте старше 18 лет. На I этапе патология обычно протекает

бессимптомно, но с течением времени повышенное АД ведет к поражению органов-мишеней и является основным фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, аневризмы аорты, болезней периферических артерий и хро-



нической болезни почек. На ранних стадиях течения АГ развиваются функциональные изменения периферических артерий, которые при отсутствии адекватного контроля АД дополняются структурно-морфологическими нарушениями. Процессы ремоделирования сосудистой стенки приводят к повышенной жесткости сосудов, развитию атеросклеротического поражения [1, 2].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2000 г. АГ отмечалась почти у 1 млрд человек, или примерно у 26% взрослого населения мира: в развитых странах – 333 млн пациентов, в неразвитых – 639 млн [3]. В российской популяции, как показали данные исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), при анализе выборки, включавшей 15 571 человека в возрасте 25–64 лет в 10 субъектах РФ, распространенность АГ среди мужчин достигает 45,4%, а среди женщин – 41,6% [4].

На протяжении многих лет цель лечения больных АГ остается неизменной: максимальное снижение риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), цереброваскулярной болезни (ЦВБ), а также хронической болезни почек [1, 5]. Для ее достижения необходимы снижение АД до целевых уровней, коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение и др.), предупреждение/замедление темпа прогрессирования сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений. В 2013 г. целевым для всех категорий больных определен уровень АД <140/90 мм рт. ст. [1, 2]. Исключение составляют больные АГ с сахарным диабетом (СД), для которых целевым уровнем АД <140/85 мм рт. ст.

Пять классов антигипертензивных препаратов (АГП): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция, β-адреноблокаторы (β-АБ) и диуретики относятся к препаратам 1-й линии для лечения АГ, поскольку в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) была доказана их способность предупреждать развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1, 2, 5–7]. БРА, или сартаны, мощный и часто используемый класс АГП, обладающий значительной доказательной базой в отношении кардио-, нефропротекции и снижения риска ССО: показана их способность замедлять темп развития и прогрессирования различных поражений органов-мишеней: гипертрофии левого желудочка, включая ее фиброзный компонент, уменьшать микроальбуминурию – МАУ/протеинурию, замедлять темп снижения функции почек, улучшать прогноз при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [8–11].

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 [1, 2]. «Визитной карточкой» сартанов является наиболее высокая приверженность пациентов лечению за счет высокой эффективности и меньшего числа побочных эффектов [10, 11].

В соответствии с современными рекомендациями БРА (например, вальсартан) могут использоваться как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими АГП (например, диуретиком гидрохлоротиазидом – ГХТ) [1, 2]. Так, с различными сартанами компании КРКА (Словения) у пациентов с АГ успешно проведены клинические исследования, причем их число в последние годы возрастает. Более 30 тыс. пациентов принимали участие в РКИ с применением сартанов КРКА или продолжают лечение в рамках различных клинических исследований [12, 13].

Целью исследования VICTORY явилась оценка эффективности и безопасности монотерапии вальсартаном (Вальсакор®) и его фиксированной комбинации с ГХТ (Вальсакор® Н) в рутинной клинической практике у пациентов с АГ 1–2-й степени.

Первичные конечные точки в исследовании включали:

- оценку антигипертензивной эффективности вальсартана (Вальсакор®) и его фиксированной комбинации с ГХТ (Вальсакор® Н) в отношении достижения целевого АД;
- оценку влияния исследуемых препаратов на жесткость аорты;
- сравнение абсолютных средних достигнутых величин центрального и периферического АД относительно исходных значений;
- оценку влияния исследуемых препаратов на аортальный индекс аугментации.

Вторичные конечные точки в исследовании включали:

- сравнение первичных конечных точек при применении моно- и комбинированной терапии;
- оценку и сравнение эффектов моно- и комбинированной терапии на эректильную функцию у мужчин путем анкетирования перед началом и через 16 нед. лечения;
- оценку частоты нежелательных явлений (НЯ).

Материалы и методы

В международном многоцентровом открытом проспективном рандомизированном исследовании IV фазы участвовали 5 стран. Национальными координаторами были: в Словении –

Таблица 1. Параметры оценки на визитах исследования

Параметр	Визит -1 (начало отмывочного периода у ранее леченных больных)	Визит 1 (начало лечения у всех больных)	Визит 2 (1-й контрольный визит)	Визит 3 (2-й контрольный визит)	Визит 4 (3-й контрольный визит)	Визит 5 (финальный контрольный визит исследования)
Сроки	-1-я неделя	0-я неделя лечения	4-я неделя лечения	8-я неделя лечения	12-я неделя лечения	16-я неделя лечения
Возраст		x				
Пол		x				
Анамнез		x				
Физикальный осмотр		x				
Привычки		x				
Дебют АГ		x				
Рост		x				x
Масса тела		x				x
САД	x	x	x	x	x	x
ДАД	x	x	x	x	x	x
ЧСС	x	x	x	x	x	x
Критерии включения/исключения		x				
ЭКГ		x				
Биохимический анализ крови (глюкоза натощак, калий, креатинин)		x				x
Анализ мочи (МАУ)		x				x
Опросник – эректильная дисфункция (только у мужчин)		x				x
СПВ (PWV) и центральное АД*		x				x
Сопутствующая терапия		x	x	x	x	x
Оценка комплаентности			x	x	x	x
Оценка побочных явлений			x	x	x	x

*Выполнялись только в подгруппе для оценки скорости пульсовой волны – СПВ (wave pulse velocity – PWV) и центрального АД.

проф. Sc.Rok Accetto (7 клинических центров), Чехии – проф. Jiri Widimskyj (3 клинических центра), Хорватии – проф. Josip Vincelj (3 клинических центра), Украине – проф. Yuriy Sirenko (3 клинических центра), РФ – проф. И.Е.Чазова. В нашей стране 8 врачей-исследователей включили 130 больных АГ 1–2-й степени в 7 городах страны в 8 клинических центрах, возглавляемых д-ром мед. наук Т.В.Мартынюк (г. Москва), проф. М.В.Архиповым (г. Екатеринбург); проф. А.С.Галевичем (г. Казань); проф. Ю.И.Гринштейном (г. Красноярск); проф. О.Д.Остроумовой (г. Москва); проф. С.В.Недогодой (г. Волгоград); О.П.Ротарь (г. Санкт-Петербург); проф. Л.А.Хаишевой (г. Ростов-на-Дону).

Критерии включения. Популяцию больных в исследовании составили мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет с гипертонической болезнью (1–2-я степень АГ согласно критериям Европейских рекомендаций по АГ 2009 г.):

- Систолическое АД (САД): 140–179 мм рт. ст.
- Диастолическое АД (ДАД): 90–109 мм рт. ст.

Критерии исключения:

- АД > 180/110 мм рт. ст. во время отмывочного периода (гипертонический криз).
- Вторичная АГ (реноваскулярная АГ, заболевания эндокринной системы: феохромоцитомы, первичный гиперальдостеронизм, синдром Кушинга, акромегалия), злокачественная АГ, резистентная АГ.
- Гиповолемия из-за низкосолевой диеты, диализа, диареи или рвоты.

- Гемодинамически значимый стеноз аорты, или двусторонний стеноз почечных артерий, или значимый стеноз почечной артерии в случае единственной почки.
- Ангионевротический отек в анамнезе (наследственный, идиопатический или связанный с предшествующим лечением).
- Гипертоническая энцефалопатия.
- Стенокардия или сердечная недостаточность, требующая лечения β-АБ или антагонистами кальция; нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака или мозговой инсульт в течение последних 3 мес.
- Острая патология печени или печеночная дисфункция, другие острые заболевания (инфекция, обострение хронических заболеваний, травма, хирургическое вмешательство) в течение последних 3 мес.
- Почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 60 мл/мин) или клинически значимые патологические изменения сывороточного креатинина или калия.
- СД, требующий назначения инсулина, или неконтролируемый СД с уровнем глюкозы натощак, превышающим 11 ммоль/л.
- Сопутствующее лечение, которое может повлиять на терапевтический эффект исследуемых препаратов.
- Патологические состояния, которые могут повлиять на соблюдение пациентом режима лечения или на выживаемость (злокачественные заболевания, злоупотребление алкоголем, наркомания, психические заболевания).
- Гиперчувствительность к любому из исследуемых лекарств.

- Участие в другом клиническом испытании в течение 30 дней до включения в исследование.
- Пациенты, которые не могут по какой-либо причине выполнять требования протокола.

Популяция больных в исследовании включала как ранее не леченных пациентов, так и получавших предшествующую антигипертензивную терапию (АГТ). В течение 16 нед все пациенты получали валсартан в дозе до 320 мг и ГХТ – до 12,5 мг. Для пациентов, получавших АГТ на момент скрининга, был предусмотрен отмывочный период в течение 7 дней в условиях стационара. Ранее не леченные пациенты (без АГТ в течение по меньшей мере 1 мес) начинали терапию без отмывочного периода.

Стартовая терапия АГТ у не получавших терапию была представлена валсартаном в дозе 80 мг (Вальсакор® 80 мг, КРКА, Словения); рис. 1. Из-за специфики лечения АГ в европейских странах ранее леченные пациенты начинали прием валсартана в дозе 80 мг, в то время как в РФ на визите 1 назначался Вальсакор® в дозе 160 мг, что не оказало влияния на результаты исследования. После 4 нед лечения при АД > 140/90 или 130/80 мм рт. ст. у больных высокого риска дозу увеличивали до 1 таблетки препарата Вальсакор® 160 мг (в РФ до 1 таблетки препарата Вальсакор® 320 мг или Вальсакор® Н160 (КРКА, Словения). Через 4 нед у пациентов с недостаточным эффектом дозу валсартана увеличивали до 320 или 160/12,5 мг). Если целевые уровни АД не достигались через 4 нед, дозу увеличивали до 320/12,5 мг.

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. Длительность активного лечения составила 16 нед. Участникам исследования рекомендовалась дальнейшая АГТ, если она оказалась эффективной.

Процедуры исследования, в том числе оценка эффективности и безопасности, представлены в табл. 1.

С целью правильного расчета первичных и вторичных конечных точек эффективности во время исследования пациентам не назначались сопутствующие АГП. Также в течение 16 нед активного периода наблюдения запрещалось любое сопутствующее лечение, которое могло бы повлиять на результаты.

Перед включением в исследование у пациентов проводились 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 (биохимический анализ крови, анализ мочи), снятие данных ЭКГ. Указывались предшествующая АГТ, побочные эффекты, возникавшие ранее на фоне приема АГП.

Опрос и физикальное обследование пациентов производились при каждом их визите в исследовательский центр. Физикальное обследование было направлено на оценку изменений в состоянии здоровья пациентов, при этом особое внимание уделялось выявлению признаков развития НЯ.

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

Оценка эффективности и безопасности проводилась на каждом визите.

Пациенты, включенные в исследование, могли прекратить участие досрочно по собственному желанию, а также в случае низкой приверженности лечению (пропуск приема АГП 3 и более раз или непринятие более 20% препаратов в течение 1 периода исследования – между 2 следующими друг за другом визитами) или пропуска одного из визитов. Другими причинами прекращения участия в исследовании явились: неэффективность лече-

Таблица 2. Сопутствующая патология

Все пациенты	Все пациенты (n)	
	абс.	%
ССЗ:		
• ХСН	27	7
• Инфаркт миокарда	6	2
• ТБКА/АКШ	2	1
• Заболевания периферических артерий	7	2
• ЦВБ	6	2
• Другие	24	7
Респираторные заболевания	9	2
Заболевания ЖКТ, печени	26	7
Патология почек	26	7
Метаболический синдром	40	11
СД типа 2	35	10
Гиперлипидемия	131	36
Нервные болезни	25	7
Операции	30	8
Аллергические заболевания	9	2
Другие	103	28

Примечание. ТБКА – транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика, АКШ – аортокоронарное шунтирование.

Таблица 3. Частота назначения АГП у ранее лечившихся пациентов

Предшествующая АГТ	Все пациенты (n)	
	абс.	%
ИАПФ (монотерапия или в комбинации)	73	20,0
Блокаторы кальциевых каналов	45	12,2
БРА (монотерапия или в комбинации)	42	11,5
Диуретики	36	9,9
β-АБ	30	8,2
α-АБ	6	1,6
Антиадренергические препараты	5	1,4

ния 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.

На визите 1 изучались возможные показатели безопасности: общая частота НЯ; общая частота НЯ, связанных с исследуемыми препаратами; частота НЯ/реакций, стратифицированная по их виду. На каждом последующем визите проводился мониторинг НЯ. В интервале между визитами исследования пациенты должны были сообщать врачу о появлении жалоб.

Статистические методы

Все рандомизированные пациенты (n=365) вошли в анализ ИТТ. Пациенты, досрочно прекратившие участие в протоколе, включались в заключительный анализ в соответствии с протоколом (PP). Количественные переменные описывались числом пациентов $M \pm m$. Для анализа переменных представлены следующие описательные статистические данные: наименьшее и наибольшее значения, среднее (среднее арифметическое), стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$. Для оценки разницы между средними значениями двух величин (переменных), измеряемых в одной и той

Таблица 4. Сопутствующая терапия

	Все пациенты (n)	
	абс.	%
Отсутствие сопутствующей терапии в течение 30 дней перед скринингом	260	71,2
Наличие сопутствующей терапии в течение 30 дней перед скринингом	105	28,8
Гиполипидемические препараты	61	16,7
Сахароснижающие препараты	38	10,4
Антитромбоцитарные препараты	31	8,5
Гормоны щитовидной железы	7	1,9
Препараты для лечения зоба	7	1,9
Препараты для лечения язвенной болезни желудка и желудочно-пищеводного рефлюкса	7	1,9
Другие	44	12,1

же статистической совокупности, применялся z-test. Для интервальной оценки разницы между средними значениями использовался асимптотический 95% доверительный интервал. Для малых подгрупп t-тест использовался для оценки разности между средними для 2 переменных, оцениваемых в одной популяции. Аналогично, 95% доверительный интервал для нормальной случайной величины с неизвестной дисперсией использовался для интервальной оценки малых подгрупп.

Результаты и обсуждение

Анализ ИТТ первичных и вторичных конечных точек включал данные 365 пациентов. Анализ РР первичных и вторичных конечных точек включал данные 230 пациентов. Четыре пациента прекратили лечение из-за НЯ, связанных с лечением.

Средний возраст больных – 196 (54,0%) женщин и 169 (46,0%) мужчин – составил $54,6 \pm 12,0$ года. У 365 пациентов средняя масса тела на визите 1 составила $85,3 \pm 15,7$ кг и существенно не менялась к концу исследования – $85,4 \pm 15,5$ кг; так же как индекс массы тела ($29,2 \pm 4,4$ и $29,1 \pm 4,4$ кг/м² на визитах 1 и 5 соответственно).

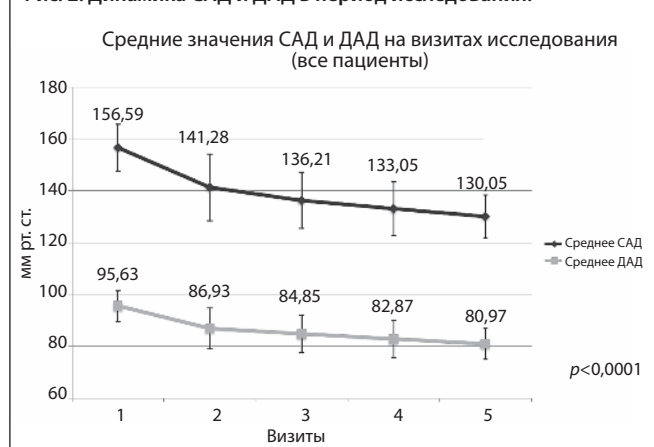
При оценке факторов риска в начале исследования 80 (22%) пациентов оказались курильщиками, из них 50 (14%) – курили регулярно, 9 (2%) – были случайными курильщиками, а 21 (6%) – курили в прошлом. При оценке анамнеза наиболее частым сопутствующим заболеванием была гиперлипидемия (36%); табл. 2. Инфаркт миокарда перенесли 2% больных; 1% пациентов проводилось эндоваскулярное или хирургическое лечение ИБС. Заболевания периферических артерий имели 2% больных, ЦВБ – 2%.

При анализе ЭКГ до включения у 33% пациентов выявлялись отклонения от нормы, среди которых отмечались: гипертрофия левого желудочка (17%), гипертрофия левого предсердия (1%), перегрузка левого желудочка (1%).

На визите 1 при исследовании анализа мочи на МАУ 33 (9,0%) пациента из 365 имели положительный тест, к визиту 5 – 28 (8,0%) из 351. То есть доля пациентов с МАУ снизилась в ходе исследования.

Предшествующую АГТ к моменту включения в исследование получал 121 (33%) больной, из них 40 (11%) – получали моно-терапию и 81 (22%) – комбинированную терапию (табл. 3).

Рис. 2. Динамика САД и ДАД в период исследования.



Для лечения сопутствующих заболеваний 105 из 365 пациентов принимали сопутствующую терапию (табл. 4).

Для оценки первичной конечной точки эффективности изучалось влияние валсартана (Вальсакор®) и его комбинации с ГХТ (Вальсакор® Н) на снижение АД и достижение целевого уровня АД. Последние были определены в соответствии с рекомендациями Европейского общества гипертонии – European Society of Hypertension и Европейского общества кардиологов – European Society of Cardiology (ESH/ESC) 2013 г. по лечению АГ. На рис. 2 представлены средние значения САД и ДАД на каждом контрольном визите. Средние исходные значения САД и ДАД у 365 пациентов составили $156,6 \pm 8,9$ и $95,6 \pm 6,0$ мм рт. ст. соответственно. За время наблюдения и лечения средние значения САД и ДАД неуклонно снижались. К 16-й неделе активного лечения у 351 пациента средние значения САД и ДАД составили $130,1 \pm 8,2$ и $80,9 \pm 5,8$ мм рт. ст. соответственно.

Среднее абсолютное снижение САД и ДАД составило $26,6 \pm 10,4$ и $14,8 \pm 7,6$ мм рт. ст. соответственно. Снижение среднего САД и ДАД между 2 последовательными визитами было

Таблица 5. Достижение целевого АД в соответствии с рекомендациями ESH/ESC 2013 г. на каждом контрольном визите

Визит	n	Достигнуто целевое АД		Не достигнуто целевое АД	
		абс.	%	абс.	%
2	357	158	44	199	56
3	355	223	63	132	37
4	352	261	74	91	26
5	351	318	91	33	9

статистически значимым в каждом периоде лечения ($p < 0,0001$).

К финалу исследования 90,6% пациентов достигли целевых уровней САД и ДАД (табл. 5).

Конечные точки вторичной эффективности
Сравнительный анализ первичных конечных точек эффективности в группах моно- и комбинированной терапии (анализ РР)

В анализ по изучению вторичной конечной точки эффективности – сравнению результатов в группах монотерапии

валсартаном и комбинированной терапии (валсартан + ГХТ) были включены 230 пациентов. Различия между средними значениями относительного и абсолютного снижения САД и ДАД в группах комбинированной и монотерапии были статистически значимыми ($p < 0,0001$); рис. 3. Учитывая тот факт, что комбинированная терапия назначалась с визита 3, в анализ включались данные визитов 3–5 (табл. 6).

Среднее абсолютное снижение САД и ДАД в группе монотерапии от визита 1 до визита 5 составило 26,6 и 15,2 мм рт. ст. соответственно, а в группе комбинированной терапии от визита 3 до визита 5 – 15,3 и 8,3 мм рт. ст. соответственно.

При оценке антигипертензивной эффективности валсартана и его комбинации с ГХТ в достижении целевого АД в анализ РР в общей сложности были включены 230 пациентов, 50 из них получали комбинированную терапию по крайней мере на одном контрольном визите, а 180 – монотерапию. На финальном визите 98 и 84% пациентов в группах монотерапии и комбинации соответственно достигли целевого АД (табл. 7).

При изучении влияния монотерапии валсартаном и его комбинации с ГХТ на **эректильную функцию** среднее абсолютное увеличение показателя эректильной функции составляло $0,84 \pm 2,45$. Увеличение показателя было статистически значимым ($p < 0,0001$). Абсолютное увеличение показателя эректильной функции между комбинированной терапией и группой монотерапии было статистически незначимым.

Терапевтический эффект лечения оценивался на финальном визите в соответствии с протоколом исследования и рекомендациями ESH/ESC 2013 г. по лечению АГ:

- Очень хороший: значения АД $< 140/90$ мм рт. ст. в конце исследования ($< 140/85$ мм рт. ст. у пациентов с высоким риском ССО или СД).

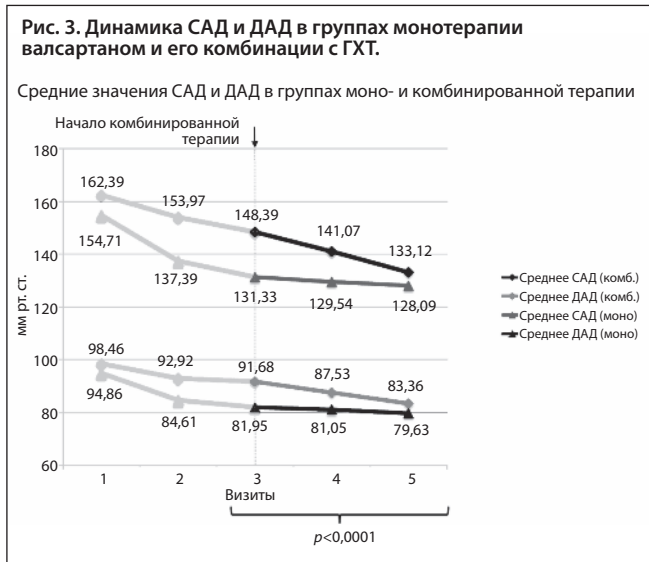


Таблица 6. Среднее абсолютное и относительное снижение САД и ДАД для пациентов, получавших моно- или комбинированную терапию

Визит	Монотерапия					Комбинированная АГТ*				
	n	САД		ДАД		n	САД		ДАД	
		абсолютное	относительное, %	абсолютное	относительное, %		абсолютное	относительное, %	абсолютное	относительное, %
I период	180	-17,3	-11,1	-10,3	-10,6	50	-8,4	-5,0	-5,5	-5,5
II период	180	-6,0	-4,0	-2,7	-2,8	50	-5,6	-3,5	-1,2	-0,9
III период*	180	-1,8	-1,2	-0,9	-0,8	50	-7,3	-4,8	-4,2	-4,3
IV период*	180	-1,4	-0,9	-1,4	-1,5	50	-7,9	-5,4	-4,2	-4,3
Визит 1 : Визит 3	180	-23,4	-14,9	-12,9	-13,4	50	-14,0	-8,5	-6,8	-6,7
Визит 1 : Визит 4	180	-25,2	-16,1	-13,8	-14,3	50	-21,3	-12,9	-10,9	-10,9
Визит 1 : Визит 5	180	-26,6	-17,0	-15,2	-15,8	50	-29,3	-17,9	-15,1	-15,1
Визит 3 : Визит 5*	180	-3,2	-2,3	-2,3	-2,5	50	-15,3	-10,2%	-8,3	-8,9%

*Здесь и далее в табл. 7: комбинированная АГТ начиналась не ранее визита 3 (37 пациентов). На визите 4 дополнительно 13 пациентов начали прием комбинированной терапии.

Таблица 7. Достижение целевого АД в соответствии с рекомендациями ESH/ESC 2013 г. на каждом контрольном визите

Визит	Монотерапия					Комбинированная АГТ*				
	n	достигнуто целевое АД		не достигнуто целевое АД		достигнуто целевое АД		не достигнуто целевое АД		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
2	180	110	61	70	39	0	0	50	100	
3	180	152	84	28	16	5	10	45	90	
4	180	163	91	17	9	21	42	29	58	
5	180	176	98	4	2	42	84	8	16	

- Хороший – САД снизилось по меньшей мере на 10 мм рт. ст., а ДАД – не менее 5 мм рт. ст.
- Удовлетворительный – только САД снизилось не менее чем на 10 мм рт. ст. или только ДАД – не менее 5 мм рт. ст.
- Неудовлетворительный – САД снизилось менее чем на 10 мм рт. ст. и ДАД – менее чем на 5 мм рт. ст.

Терапевтический эффект оценивался как хороший и очень хороший у 96,9% пациентов (рис. 4). У 3,1% больных терапевтический эффект лечения оценивался как удовлетворительный и неудовлетворительный.

Помимо терапевтической эффективности также оценивалась **общая клиническая эффективность** в финале исследования (значения АД и побочные эффекты) в соответствии с протоколом исследования и рекомендациями ESH/ESC 2013 г. по лечению АГ:

- Отличная эффективность – АД < 140/90 мм рт. ст. (< 140/85 мм рт. ст. у пациентов с высоким риском ССО или СД) при отсутствии побочных реакций.
- Очень хорошая – АД < 140/90 мм рт. ст. (< 140/85 мм рт. ст. у пациентов с высоким риском ССО или СД) и легкие побочные реакции.
- Хорошая – САД уменьшилось по меньшей мере на 10 мм рт. ст. и ДАД – на 5 мм рт. ст. без побочных реакций.
- Удовлетворительная – АД < 140/90 мм рт. ст. или САД уменьшилось по меньшей мере на 10 мм рт. ст. и ДАД – на 5 мм рт. ст., что сопровождалось умеренными побочными реакциями, которые не требуют отмены лечения; или только САД снизилось по меньшей мере на 10 мм рт. ст.; или только ДАД снизилось по меньшей мере на 5 мм рт. ст. без побочных реакций.

Рис. 4. Терапевтический эффект лечения.

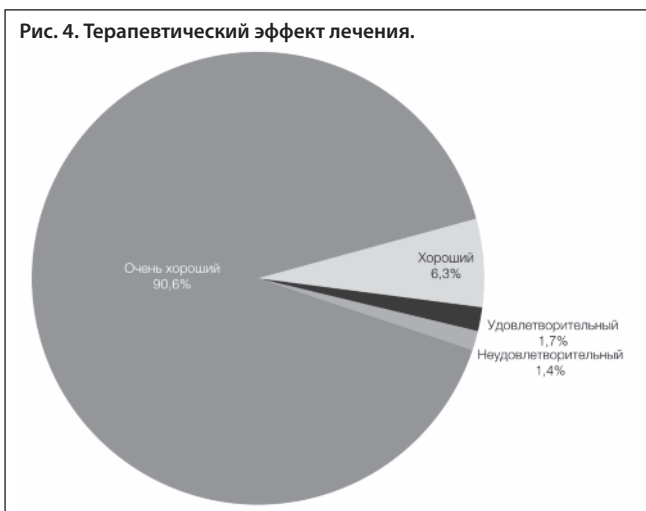


Рис. 5. Общая клиническая эффективность лечения.



Victory*

Вальсакор®
таблетки валсартана
80 мг и 160 мг №30, №90, 320 мг №30



Вальсакор® Н
таблетки валсартана/гидрохлоротиазида
80/12,5 мг и 160/12,5 мг №30, №90, 160/25 мг №30



Вамлосет®
таблетки амлодипина/валсартана
5/80 мг, 5/160 мг, 10/160 мг №30



У **91%** пациентов был достигнут целевой уровень АД¹

В **93%** случаев не было отмечено нежелательных явлений¹

Уже на **4** неделе терапии большинство пациентов достигли целевого АД¹

Победа в нашем сердце!

Показания к применению препарата Вальсакор®: Артериальная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по классификации NYHA) в составе комплексной терапии (на фоне стандартной терапии) у пациентов, не получающих ингибиторы АПФ. Повышение выживаемости пациентов после перенесенного острого ИМ, осложненного левожелудочковой недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка, при наличии стабильных показателей гемодинамики.

Показания к применению препаратов Вальсакор® Н80, Вальсакор® Н160, Вальсакор® НД160: Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

Показания к применению препарата Вамлосет®: Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

Форма выпуска: Вальсакор® – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 80 мг, 160 мг и 320 мг. Вальсакор® Н80, Вальсакор® Н160, Вальсакор® НД160 – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 80/12,5 мг, 160/12,5 мг, 160/25 мг. По 30 и 90 таблеток в упаковке. Вамлосет® – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 5/80 мг, 5/160 мг и 10/160 мг. По 30 таблеток в упаковке.

Способ применения и дозы: Внутрь, вне зависимости от приема пищи, 1 раз в день.

Условия отпуска из аптек: По рецепту.

* международное клиническое исследование эффективности и безопасности антигипертензивной монотерапии валсартаном и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом в разных дозовых режимах.

Источник информации: 1. The efficacy and safety of valsartan and combination of valsartan and hydrochlorothiazide in the treatment of patients with mild to moderate arterial hypertension – VICTORY. Final report. Data on file. Krka d.d., Novo mesto, Slovenia, 2015; Kardiologia Polska 2017; 75 (1): 55–64. DOI: 10.5603/KP.a2016.0135

www.krka.ru

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»
125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1.
Тел.: (495) 981 1095, факс: (495) 981 1091. E-mail: info@krka.ru, www.krka.ru

KRKA

Таблица 8. НЯ во время исследования

Период	I		II		III		IV		Все периоды	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пациенты с любыми нежелательными реакциями	16	4,4	9	2,5	6	1,6	5	1,4	26	7,1
Головная боль	1	0,3	3	0,8	3	0,8	2	0,5	7	1,9
Сердцебиения	5	1,4	1	0,3	2	0,5	2	0,5	6	1,6
Головокружение	5	1,4	3	0,8	0	0,0	0	0,0	6	1,6
Слабость	3	0,8	1	0,3	2	0,5	0	0,0	6	1,6
Диарея	2	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,5
Гипотония	2	0,5	1	0,3	0	0,0	0	0,0	2	0,5
Сонливость	0	0,0	0	0,0	1	0,3	1	0,3	2	0,5
Тошнота	2	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,5
Кашель	1	0,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,3
Одышка	0	0,0	1	0,3	0	0,0	0	0,0	1	0,3

• Неудовлетворительная – серьезные побочные реакции, которые привели к прекращению лечения; или САД снизилось менее чем на 10 мм рт. ст. и ДАД – менее чем на 5 мм рт. ст. Общая клиническая эффективность оценивалась как отличная, очень хорошая и хорошая у 95,3% пациентов.

Удовлетворительную и неудовлетворительную эффективность имели 5,6% пациентов (рис. 5).

Пациенты хорошо переносили назначенные АГП исследования. НЯ отмечались у 7,1% пациентов. Их связь с препаратами оценивалась как маловероятная и только в одном случае – как возможная, тяжесть – как средняя или слабая. Все нежелательные реакции были ожидаемыми. Наиболее часто больные отмечали возникновение головной боли (1,9%), головокружений (1,6%) и слабости (1,6%); табл. 8.

Обсуждение

Валсартан был впервые одобрен для лечения пациентов с АГ старше 18 лет в 1996 г. За последующее 10-летие в результате широкомасштабной программы исследований был накоплен богатый клинический опыт по применению этого БРА [8–11, 13–15]. С препаратом проведено более 60 исследований с участием более 100 тыс. пациентов. На основании результатов РКИ валсартан приобрел дополнительные показания – сердечная недостаточность и перенесенный инфаркт миокарда. Более 50 тыс. пациентов были включены в исследования по оценке влияния валсартана на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. В ряде исследований было показано, что препарат улучшает сексуальную функцию у пациентов с АГ [16, 17]. Эффективность и безопасность валсартана были доказаны в разных субпопуляциях больных АГ – у пожилых пациентов, при ожирении, СД, ИБС, ХСН и т.д.

В международное многоцентровое открытое исследование IV фазы VICTORY были включены 365 пациентов из 5 стран. Основной целью исследования была оценка антигипертензивной эффективности валсартана (Вальсакор®) и его комбинации с ГХТ (Вальсакор® Н) в достижении целевого АД у пациентов с АГ 1–2-й степени. Кроме того, целью исследования были сравнение эффектов лечения между группами моно- и комбинированной терапии, оценка влияния на эректильную функцию у мужчин, оценка центральной гемодинамики. Безопасность оценивалась на основании изучения профиля неблагоприятных событий.

Результаты исследования VICTORY убедительно показали, что Вальсакор® и его комбинация с ГХТ – Вальсакор® Н эффективно уменьшают САД и ДАД. Среднее снижение САД и ДАД у всех пациентов в конце исследования по сравнению с начальными значениями составляло 26,6±10,4 и 14,8±7,6 мм

рт. ст. соответственно и оказалось статистически значимым ($p < 0,0001$). В конце исследования 90,6% пациентов достигли целевого уровня САД и ДАД; достижение у 98% пациентов в группе монотерапии валсартаном и у 84% – в группах комбинации валсартана/ГХТ.

Снижение АД в группах монотерапии от визита 1 к визиту 5 и комбинированной терапии от визита 3 к визиту 5 было статистически значимым ($p < 0,0001$). Необходимо учитывать, что комбинированная терапия назначалась пациентам, которые не достигали целевого АД на визитах 3 и 4. При сопоставлении среднего относительного и абсолютного снижения остальных параметров конечной точки вторичной эффективности статистически значимой разницы между группами комбинированной и монотерапии выявлено не было.

Эффект лечения на эректильную функцию был позитивным и статистически значимым от визита 1 к визиту 5. Результаты были основаны на анкете, которая заполнялась пациентами мужского пола. Ранее проспективные исследования уже показали, что валсартан обладает способностью улучшать сексуальную функцию у мужчин с гипертонической болезнью [18, 19]. Сравнение эффектов моно- и комбинированной терапии на эректильную функцию не показало статистически значимых различий. Однако важно учесть, что комбинированное лечение не использовалось в этой подгруппе пациентов на протяжении всего исследования.

БРА имеют улучшенный профиль переносимости по сравнению с ИАПФ. При применении сартанов профиль НЯ аналогичен таковому при использовании плацебо. НЯ обычно являются кратковременными, слабо выражены и включают головокружение, головную боль и недомогание/усталость [14].

Профиль переносимости валсартана не зависит от дозы и продолжительности лечения, возраста, пола и этнической группы при применении в дозах до 320 мг/сут. Головная боль и, возможно, головокружение отмечаются при применении очень высокой дозы [15]. В плацебо-контролируемых РКИ прекращение приема валсартана из-за НЯ было низким (2,3%), в основном по причине головной боли и головокружения. В исследовании VICTORY терапия препаратами Вальсакор®, Вальсакор® Н хорошо переносилась, 92,8% пациентов не испытывали никаких НЯ и НЯ, связанных с приемом препаратов, на протяжении всего исследования. У 4,9% пациентов наблюдались НЯ, которые не были связаны с лечением. Большинство пациентов испытывали умеренные побочные эффекты. Наиболее распространенными НЯ были головная боль (1,9%), сердцебиение (1,6%), головокружение (1,6%) и усталость (1,6%).

Заключение

Исследование продемонстрировало эффективность валсартана (Вальсакор®) и его комбинации с ГХТ (Вальсакор® Н) при лечении пациентов с АГ 1–2-й степени в рутинной клинической практике.

- У пациентов с АГ 1–2-й степени валсартан в виде монотерапии (Вальсакор®) и комбинации с ГХТ (Вальсакор® Н) достоверно снижает уровни САД и ДАД до нормальных значений.
- Среднее абсолютное снижение САД и ДАД составило 26,6±10,4 и 14,8±7,6 мм рт. ст. соответственно.
- К 16-й неделе лечения 90,6% пациентов достигли целевых значений АД; достижение у 98% в группе монотерапии валсартаном и у 84% – в группах комбинации валсартана/ГХТ.
- Препараты Вальсакор®, Вальсакор® Н имеют хороший профиль переносимости: 92,8% пациентов не испытывали НЯ и НЯ, связанных с приемом препаратов Вальсакор® и Вальсакор® Н.

- Терапевтический эффект оценивался как хороший и очень хороший у 96,9% пациентов.
- Общая клиническая эффективность оценивалась как отличная, очень хорошая и хорошая у 95,3% пациентов.
- Большинство пациентов (73,7%) на терапии Вальсакором и Вальсакором Н отметили улучшение качества жизни.
- Препараты Вальсакор®, Вальсакор® Н улучшали эректильную функцию у мужчин с АГ 1–2-й степени.

Сочетание БРА валсартана и диуретика ГХТ представляет рациональную комбинацию АГП. Выбор в пользу терапии, основанной на применении валсартана (Вальсакор®) и его комбинации с ГХТ (Вальсакор® Н), является оптимальной тактикой лечения больных АГ 1–2-й степени, поскольку обеспечивает успешное достижение целей терапии при хорошей переносимости лечения у пациентов с АГ с разными сочетаниями факторов риска и ССЗ, в том числе уже получавших предшествующее лечение.

Литература/References

- 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.
- Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации диагностики и лечение артериальной гипертензии. *Кардиологический вестн.* 2015; 1: 3–30. / Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Yu.V. Klinicheskie rekomendatsii diagnostiki i lechenie arterial'noi gipertenzii. *Kardiologicheskii vestn.* 2015; 1: 3–30. [in Russian]
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22 (1): 11–9.
- Шалнова 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. / Shal'nova S.A., Konradi A.O., Karpov Yu.A. i dr. Analiz smertnosti ot serdечно-sosudistykh zabolevaniy v 12 regionakh Rossiiskoi Federatsii, uchastvuiushchikh v issledovanii "Epidemiologiya serdечно-sosudistykh zabolevaniy v razlichnykh regionakh Rossii". *Ros. kardiol. zhurn.* 2012; 5: 6. [in Russian]
- James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311 (5): 507–20.
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Диуретики в составе комбинированной антигипертензивной терапии: фокус на прогноз. *Системные гипертензии.* 2016; 13 (2): 6–10. / Chazova I.E., Martyniuk T.V. Diuretics in combination antihypertensive therapy: focus on forecast. *Systemic Hypertension.* 2016; 13 (2): 6–10. [in Russian]
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Ратова Л.Г. В фокусе внимания – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: рамиприл при артериальной гипертензии. *Системные гипертензии.* 2011; 8 (3): 5–10. / Chazova I.E., Martyniuk T.V., Ratova L.G. In attention focus the ACE inhibitors: ramipril in patients with arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2011; 8 (3): 5–10. [in Russian]
- Black HR, Bailey J, Zappe D et al. Valsartan: more than a decade of experience. *Drugs* 2009; 69 (17): 2393–414.
- Hollenberg NK, Parving HH, Viberti G et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2007; 25: 1921–6.
- 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.
- Бойцов С.А., Колос И.П. К вопросу о месте блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии. *Рацион. 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]
- Knivs Vrhunec P, Primožič A, Komorowska M. Evidence for the use of Lorista and Valsacor beyond the hypertension treatment. *Krka Med Farm* 2014; 26 (38): 26–37.
- 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., 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. [in Russian]
- Diovan (valsartan) tablets [prescribing information]. Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2015 Oct [online]. Available from URL: <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/diovan.pdf>
- 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. *Рацион. фармакотерапия в кардиологии.* 2010; 2: 166–72. / Podzolkov V.I., Bulatov V.A., Vigdorzhik A.V. Valsartan in povsednevnoi klinicheskoi praktike Rossii: antigipertenzivnyi effekt i vliianie na seksual'nuiu funktsiiu u patsientov s arterial'noi gipertenziei. *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., Vilkovskii F.A., Skotnikov A.S. i dr. Mediko-sotsial'noe znachenie seksual'nykh narushenii i bezopasnost' gipotenzivnoi terapii u muzhchin s arterial'noi gipertenziei. *Kardiologiya.* 2011; 51 (10): 46. [in Russian]
- Düsing R. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. *Blood Press Suppl* 2003; 2: 29–34.
- Fogari R, Zoppi A, Poletti L et al. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am J Hypertens* 2001; 14 (1): 27–31.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ИКК им. А.Л.Мясникова, рук. отд. гипертензии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: chazova@hotmail.com

Мартынюк Тамила Витальевна – д-р мед. наук, рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: trukhiniv@mail.ru

СВЕДЕНИЯ О СОАВТОРАХ (ГРУППА ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ)

Rok Accetto – Department of Hypertension, University Medical Centre Ljubljana, Hospital Dr. Peter Držaj, Slovenia

Yuriy Sirenko – Institute of Cardiology, Kiev, Ukraine

Josip Vincelj – Institute of Cardiovascular Diseases, Dubrava University Hospital, Zagreb, Croatia

Jiri Widimsky Jr. – Centre for Hypertension, 3rd Internal Department, General Faculty Hospital, 1st Medical Faculty, Charles University, Prague, Czech Republic

Breda Barbič-Žagar – Krka d.d., Novo mesto, Slovenia

Архипов Михаил Викторович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ФПК и ПП УрГМА. E-mail: markhipov55@mail.ru

Гринштейн Юрий Исаевич – д-р мед. наук, зав. каф. терапии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого», засл. врач РФ. E-mail: grinstein.yi@mail.ru

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», вице-президент и председатель секции цереброваскулярных осложнений артериальной гипертензии РМОАГ. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Галаявич Альберт Сарварович – акад. Академии наук Республики Татарстан, проф., д-р мед. наук, гл. кардиолог Республики Татарстан, вице-президент Российского кардиологического общества, зав. каф. кардиологии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: agalyavich@mail.ru

Ротарь Оксана Петровна – зав. НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова». E-mail: rotar@almazovcentre.ru

Хаишева Лариса Анатольевна – д-р мед. наук, доц. каф. внутренних болезней №4 ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: katelnitskay@mail.ru

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., проректор по лечебной работе ФГБОУ ВО ВолгГМУ, зав. каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ. E-mail: nedogodasv@rambler.ru