

<https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.3.200414>

[Оригинальная статья]

Органопротективные свойства фиксированных комбинаций валсартана, амлодипина и гидрохлоротиазида (препараты Вамлосет® и Ко-Вамлосет) у пациентов с артериальной гипертонией 2 и 3-й степени по данным российского клинического исследования VICTORY II

И.Е. Чазова¹, Т.В. Мартынюк^{1,2}, 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

✉ c34h@yandex.ru

Аннотация

Цель. Оценка влияния препаратов Вамлосет® и Ко-Вамлосет на уровень целевого давления и на показатели, связанные с органопротекцией: уровень альбуминурии; эластичность артерий и центральное аортальное давление (ЦАД); функцию эндотелия; уровни фактора некроза опухоли α , интерлейкина (ИЛ) ИЛ-6 и ИЛ-10, молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа и сосудистого фактора роста эндотелия (VEGF-A).

Материалы и методы. В российское многоцентровое открытое проспективное клиническое исследование VICTORY II в 8 клинических центрах включены 103 пациента старше 18 лет с эссенциальной артериальной гипертонией (АГ) 2–3-й степени, ранее не леченные – офисное систолическое артериальное давление (САД) ≥ 160 мм рт. ст. и/или офисное диастолическое артериальное давление (ДАД) ≥ 100 мм рт. ст. – или не достигшие целевого офисного АД на фоне моно- или двойной терапии. В активную фазу исследования включены 100 пациентов, в популяцию по протоколу (выборка Per Protocol, PP) – 80 пациентов, завершивших исследование без серьезных нарушений протокола. Рандомизация больных не проводилась. Целевые уровни офисного АД для пациентов без сахарного диабета составили САД ≤ 139 мм рт. ст., ДАД ≤ 89 мм рт. ст.; для пациентов с сахарным диабетом – 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), с АГ 3-й степени – Вамлосет® (амлодипин/валсартан, 5/160 мг). Титрация дозы амлодипина/валсартана до 5/160 мг и 10/160 мг, назначение Ко-Вамлосета (амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид в дозах 10/160/12,5 мг, 10/160/25 мг (ООО «КРКА-РУС») проводилась каждые 4 нед согласно предусмотренным схемам. В общей группе оценивали влияние исследуемой терапии на уровень альбумина в моче. До начала приема исследуемых препаратов и через 16 нед лечения 40 пациентам из подгруппы с дополнительными обследованиями проводили суточное мониторирование АД, оценку скорости распространения пульсовой волны и индекса аугментации; ЦАД; уровней фактора некроза опухоли α , ИЛ-6 и ИЛ-10, молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа и VEGF-A.

Результаты. В активную фазу исследования включены 100 пациентов в возрасте $59,5 \pm 10,9$ года (59% женщин) с длительностью АГ $83,4 \pm 8,4$ мес. Предшествующую антигипертензивную терапию к моменту включения в исследование получали 83% больных. Длительность лечения для всех пациентов составила 15,9 нед. Через 16 нед терапия препаратами Вамлосет® и Ко-Вамлосет обеспечивала оптимальное снижение АД: 90% пациентов с АГ 2–3-й степени в популяции PP достигли целевого уровня офисного АД, среднее изменение САД/ДАД составило $-32,2/-16,0$ мм рт. ст. По данным суточного мониторирования АД в подгруппе с дополнительными обследованиями целевых уровней среднесуточного САД/ДАД достигли 52,9/67,6% пациентов соответственно. Наряду с надежным контролем АД показана дополнительная органопротекция исследуемых антигипертензивных препаратов через 16 нед терапии по данным оценки: альбуминурии – у 58,8% пациентов с исходно повышенным уровнем альбуминурии (n=17) определено положительное влияние исследуемой терапии на уровень альбумина в моче, индекса аугментации – улучшение у 57,1% пациентов в исследуемой группе, ЦАД – улучшение у 73% пациентов в исследуемой группе; достигнута положительная динамика маркеров повреждения эндотелия (ИЛ-6, ИЛ-10, VEGF-A). Полученные данные о хорошей переносимости антигипертензивной терапии соответствовали ранее установленному профилю безопасности данных препаратов.

Заключение. В клиническом исследовании VICTORY II у больных АГ 2–3-й степени при высокой антигипертензивной эффективности показан спектр органопротективных эффектов препаратов Вамлосет® и Ко-Вамлосет в отношении жесткости аорты с улучшением индекса аугментации и ЦАД, маркеров повреждения эндотелия (ИЛ-6, ИЛ-10, VEGF-A), выработки альбуминурии.

Ключевые слова: российское исследование VICTORY II, артериальная гипертония, органопротекция, скорость пульсовой волны, центральное артериальное давление, центральное аортальное давление, нефропротекция, маркеры повреждения эндотелия, фиксированные комбинации, валсартан, амлодипин, гидрохлоротиазид, Вамлосет®, Ко-Вамлосет.

Для цитирования: Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Родненков О.В. и др. Органопротективные свойства фиксированных комбинаций валсартана, амлодипина и гидрохлоротиазида (препараты Вамлосет® и Ко-Вамлосет) у пациентов с артериальной гипертонией 2 и 3-й степени по данным российского клинического исследования VICTORY II. Системные гипертензии. 2020; 17 (3): 59–70. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200414

Implementation of the organoprotective properties of fixed combinations of valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide (Vamloset® and Co-Vamloset) in patients with grade 2 and 3 hypertension in the Russian clinical study VICTORY II

[Original Article]

Irina E. Chazova¹, Tamila V. Martynyuk^{1,2}, Oleg V. Rodnenkov¹, Shurat B. Gorieva¹, Anatolii N. Rogoza¹, Mikhail V. Arkhipov³, Iurii I. Grinshtein⁴, Olga D. Ostroumova⁵, Albert S. Galiavich⁶, Oksana 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;

⁴Voyno-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 Center, Saint Petersburg, Russia;

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

⁹Konchalovskii City Clinical Hospital, Moscow, Russia

✉c34h@yandex.ru

For citation: Chazova I.E., Martynyuk T.V., Rodnenkov O.V. et al. Implementation of the organoprotective properties of fixed combinations of valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide (Vamloset® and Co-Vamloset) in patients with grade 2 and 3 hypertension in the Russian clinical study VICTORY II. *Systemic Hypertension*. 2020; 17 (3): 59–70.

DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200414

Abstract

Aim. Assessment of Vamloset® and Co-Vamloset effects on blood pressure target levels and indicators associated with organ protection: albuminuria; elasticity of arteries and central aortic pressure (CAP); endothelial function; tumor necrosis factor- α , interleukin (IL) IL-6 and IL-10, vascular cell adhesion molecule 1 and vascular endothelial growth factor (VEGF-A).

Materials and methods. The Russian multicenter open-label prospective clinical study VICTORY II which was conducted in 8 clinical centers included 103 patients >18 years with grade 2–3 essential arterial hypertension (AH), who were previously untreated – office systolic blood pressure (SBP) ≥ 160 mm Hg and/or office diastolic blood pressure (DBP) ≥ 100 mm Hg – or have not reached the target office blood pressure with mono- or dual therapy. The active phase of the study included 100 patients; the per-protocol (PP) population – 80 patients completing the study without major protocol deviations. Patients were not randomized. The target office BP for patients without diabetes were: SBP ≤ 139 mm Hg, DBP ≤ 89 mm Hg; for patients with diabetes: SBP ≤ 139 mm Hg, DBP ≤ 84 mm Hg. All patients with grade 2 hypertension (group 1) were administered Vamloset® (amlodipine/valsartan, 5/80 mg), with grade 3 hypertension – Vamloset® (amlodipine/valsartan, 5/160 mg). Up-titration of the dose of amlodipine/valsartan to 5/160 mg and 10/160 mg, the administration of Co-Vamloset (amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide) in doses of 10/160/12.5 mg, 10/160/25 mg (LLC "KRKA-RUS") was carried out every 4 weeks according to the prescribed schemes. In the total group, the effect of studied therapy on the level of albumin in the urine was assessed. Before starting treatment and after 16 weeks of treatment, 40 patients in the subgroup with additional examinations underwent daily monitoring of blood pressure, assessment of pulse wave velocity and augmentation index; CAP; levels of tumor necrosis factor- α , IL-6 and IL-10, vascular cell adhesion molecule 1 and VEGF-A.

Results. The active phase of the study included 100 patients aged 59.5 \pm 10.9 years (59% of women) with a duration of AH 83.4 \pm 8.4 months. 83% of patients received prior antihypertensive therapy by the time of enrollment in the study. The treatment duration for all patients was 15.9 weeks. After 16 weeks, therapy with Vamloset® and Co-Vamloset provided an optimal decrease in BP: 90% of patients with grade 2–3 AH in the PP population reached the target level of office BP, the mean change in SBP / DBP was -32.2/-16.0 mm Hg. According to the data of daily monitoring of BP in the subgroup with additional examinations, the target levels of average daily SBP/DBP were reached in 52.9/67.6% of patients, respectively. Along with reliable control of blood pressure, additional organ protection with studied antihypertensive drugs after 16 weeks of therapy was shown by assessment data: albuminuria – in 58.8% of patients with an initially elevated level of albuminuria (n=17), a positive effect of the studied therapy on the level of albumin in the urine was determined, augmentation index – improvement in 57.1% of patients in the study group, CAP – improvement in 73% of patients in the study group; positive dynamics of endothelial damage markers (IL-6, IL-10, VEGF-A) was achieved. The data on the good tolerability of AHT corresponded to the previously established safety profile of these drugs.

Conclusion. In the VICTORY II clinical study in patients with grade 2–3 hypertension, along with high antihypertensive efficacy, a spectrum of organoprotective effects of Vamloset® and Co-Vamloset on aortic stiffness with improved augmentation index and CAP, markers of endothelial damage (IL-6, IL-10, VEGF-A), the severity of albuminuria was shown.

Key words: Russian study VICTORY II, arterial hypertension, organ protection, pulse wave velocity, central arterial pressure, central aortic pressure, nephroprotection, markers of endothelial damage, fixed combinations, valsartan, amlodipine, hydrochlorothiazide, Vamloset®, Co-Vamloset.

Артериальная гипертензия (АГ) как важнейший фактор риска заболеваемости и смертности болезней системы кровообращения определяется при повышении артериального давления (АД) $\geq 140/90$ мм рт. ст. [1, 2]. Задачи фармакотерапии направлены на максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), увеличение продолжительности и повышение качества жизни пациентов, что возможно реализовать при достижении целевых уровней АД [1–3]. В современных рекомендациях для большинства категорий больных в качестве целевых определены уровни клинического АД $< 140/90$ мм рт. ст. [1, 2].

При отсутствии оптимального лечения повышенное АД приводит к поражению органов-мишеней – повреждению сосудистой стенки с периваскулярной соединительнотканной перестройкой, ремоделированию левого желудочка (ЛЖ) с увеличением его жесткости, поражению почек и головного мозга [4, 5]. В 2007 г. в рекомендациях Европейского общества по АГ/Европейского общества кардиологов впервые отмечено, что при оценке глобального сердечно-сосудистого риска следует принимать во внимание субклиническое повреждение органов-мишеней помимо традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [3]. Среди маркеров субклинического поражения сосудов можно выделить такие, как микроальбуминурия, увеличение жесткости магистральных артерий, повышение скорости распространения пульсовой

волны (СРПВ), утолщение комплекса интима–медиа сонных артерий, кальцификация коронарных артерий, снижение лодыжечно-плечевого индекса и др. [1, 3, 5]. К настоящему времени накоплены убедительные данные, свидетельствующие о том, что центральное аортальное давление (ЦАД) более тесно ассоциировано с развитием сердечно-сосудистых событий в сравнении с периферическим АД, измеренным на плечевой артерии [6]. Факторами неблагоприятного воздействия ЦАД являются увеличение нагрузки на ЛЖ и ухудшение коронарного кровотока. С учетом того, что антигипертензивные препараты (АГП) могут оказывать различное влияние на периферическое АД и ЦАД, оценка результатов терапии на основании динамики последнего представляется весьма перспективной [7–9]. Ведь снижение ЦАД уменьшает нагрузку на ЛЖ и, следовательно, приводит к уменьшению риска ССО. При выборе рациональной антигипертензивной терапии (АГТ) следует учитывать не только их способность снижать АД, но и органопротективный потенциал, а именно способность при длительном применении предотвращать или уменьшать выраженность поражения органов-мишеней в результате лечения.

В российском исследовании VICTORY II, дизайн которого отражает современные подходы к терапии в соответствии с современными Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ (2018 г.), а также в соответствии с Россий-

Таблица 1. Включение пациентов в популяции для анализа
Table 1. 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

скими рекомендациями по АГ (2020 г.), наглядно продемонстрированы преимущества стратегии 1 таблетки для лечения больных АГ 2 и 3-й степени. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в частности блокаторы рецепторов ангиотензина II 1-го типа (БРА), в сочетании с блокаторами кальциевых каналов (БКК) и/или тиазидными/тиазидоподобными диуретиками включены в качестве основной схемы АГТ [1, 2]. В исследовании VICTORY II назначение препарата Вамлосет® в дозах 5/80 и 5/160 мг было первым шагом АГТ у всех больных АГ 2 и 3-й степени соответственно. В дальнейшем проводилась титрация дозы препаратов в составе фиксированной комбинации (ФК), при недостижении целевых уровней АД – назначение Ко-Вамлосет.

Оценка эффективности/безопасности препаратов Вамлосет® (амлодипин/валсартан –А/В; 5/80 мг; 5/160 мг; 10/160 мг) и Ко-Вамлосет (А/В/гидрохлоротиазид – ГХТЗ; 10/160/12,5 мг; 10/160/25 мг) в достижении целевого уровня АД у пациентов с АГ 2 и 3-й степени явилась основной целью исследования VICTORY II. При этом следует отметить широкий спектр задач, направленных на изучение потенциальных органопротективных свойств препаратов Вамлосет® и Ко-Вамлосет: оценка влияния исследуемой терапии на уровень альбуминурии; эластичность артерий (СРПВ и индекса аугментации); уровень ЦАД. Также оценивали влияние на функцию эндотелия: фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-6 и ИЛ-10, молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (sVCAM-1) и сосудистого фактора роста эндотелия (VEGF-A). Оценка показателей производилась до начала приема исследуемых препаратов и через 16 нед лечения.

Учитывая, что показатели, связанные с контролем давления, подробно описаны в первой статье, посвященной исследованию VICTORY II [10], в данной статье наряду с показателями офисного давления и показателями суточного мониторирования АД (СМАД) фокус будет сделан на показателях, связанных с органопротекцией.

Материалы и методы

Всего в исследование включены 103 пациента, из них в активную фазу российского многоцентрового открытого проспективного клинического исследования VICTORY II вошли 100 пациентов в 6 городах страны. Главными исследователями в 8 клинических центрах стали: координатор исследования, акад. РАН, проф. И.Е. Чазова (Москва); проф. М.В. Архипов (Екатеринбург); проф. Ю.И. Гринштейн (Красноярск); проф. О.Д. Остроумова (Москва); проф. А.С. Галивич (Казань); д-р мед. наук О.П. Ротарь (Санкт-Петербург); проф. Л.А. Хаишева (Ростов-на-Дону); канд. мед. наук Т.Р. Каменева (Москва).

В исследование включены ранее не леченные больные АГ 2 или 3-й степени или больные АГ 2 или 3-й степени, не достигшие целевого уровня офисного АД в результате проводимой моно- или двойной АГТ. Обязательным условием было соблюдение адекватного метода контрацепции женщинами с сохраненной детородной функцией на протяжении исследования и наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: противопоказания/состояния «с осторожностью», указанные в инструкциях по медицинскому применению препарата Вамлосет® (А/В) и Ко-Вамлосет (А/В/ГХТЗ); неспособность пациента соблюдать требования

протокола исследования; любые другие причины, препятствующие, по мнению исследователя, успешному участию пациента в исследовании.

100 пациентов, которым назначалась терапия исследуемыми препаратами, включены в активную фазу исследования, 99 из них включены в полный набор данных для анализа эффективности (у одного пациента, прекратившего участие в исследовании по собственному желанию после визита 1, отсутствовали данные для оценки показателей эффективности после начала АГТ). Рандомизация больных не проводилась (табл. 1).

С момента подписания информированного согласия до визита 1 (период скрининга) пациенты могли продолжать прием предшествующей АГТ (табл. 2). Накануне визита 1 допускался вечерний прием АГП короткого действия. При приеме пролонгированных АГП последний прием допускался за 24 ч до визита 1. Пациентам, ранее не принимавшим АГТ при систолическом артериальном давлении (САД) >160 мм рт. ст. и/или диастолическом артериальном давлении (ДАД) >100 мм рт. ст. и наличии симптомов повышенного АД, в период скрининга разрешали назначение одного из короткодействующих АГП (каптоприл, нифедипин, моксонидин).

Вамлосет® (А/В) в дозах 5/80 мг; 5/160 мг; 10/160 мг и Ко-Вамлосет (А/В/ГХТЗ) в дозах 10/160/12,5 мг; 10/160/25 мг назначались в соответствии с инструкциями по медицинскому применению лекарственных препаратов. Ежедневный прием внутрь осуществлялся однократно в интервале 7:00–11:00 ч независимо от приема пищи. В дни клинических визитов пациенты принимали исследуемые АГП после измерения АД врачом-исследователем.

Пациентам с АГ 2-й (группа 1) и 3-й степени (группа 2) назначался Вамлосет® (А/В) в дозах 5/80 мг и 5/160 мг соответственно. Каждые 4 нед при необходимости проводилась коррекция АГТ в соответствии с указанными схемами (рис. 1, 2). Врач-исследователь принимал решение о необходимости коррекции АГТ на основании анализа жалоб, общего состояния, физического осмотра, измерения офисного АД и данных дневника самоконтроля АД на всех визитах наблюдения (тонометры выдавались всем больным на визите скрининга).

Особый интерес представляет подгруппа пациентов с дополнительными обследованиями, целью которых была оценка влияния на дополнительные факторы риска. В данную подгруппу включены 40 пациентов, которым помимо всех процедур проводились: СМАД, измерение СРПВ и ЦАД, расчет индекса аугментации, определение уровней маркеров повреждения эндотелия. Эта подгруппа наблюдалась в 3 клинических центрах – Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», МБУЗ «ГБ СМП г. Ростова-на-Дону».

При оценке эффективности АГТ оценивался процент пациентов, достигших целевого офисного АД через 16 нед лечения: снижение САД/ДАД \leq 139/89 мм рт. ст. или \leq 139/84 мм рт. ст. у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа – **первичные параметры**. Среди **вторичных параметров** оценивался процент пациентов, достигших целевого уровня показателей суточного профиля АД по данным СМАД через 16 нед терапии.

Для оценки органопротективных свойств в общей группе изучался процент пациентов, для которых определено положительное влияние исследуемой терапии на уровень

Таблица 2. Схема визитов исследования и процедур

Table 2. 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), мочевая 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 prescribed 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 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.

Рис. 1. Схема назначения препаратов пациентам с АГ 2-й степени.

Fig. 1. Dosage regimen in patients with stage 2 arterial hypertension (AH).

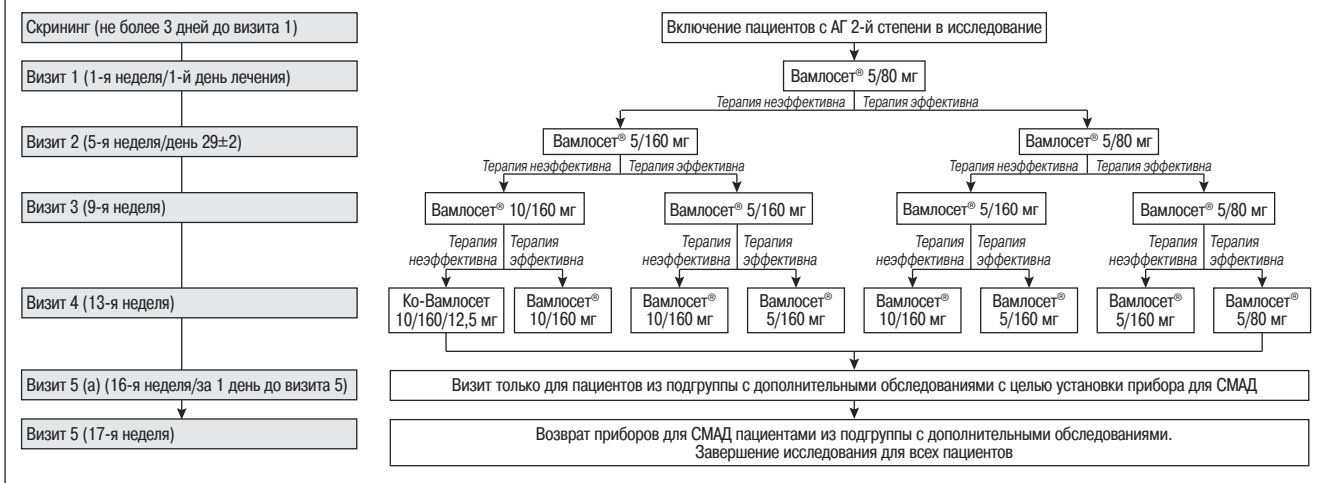
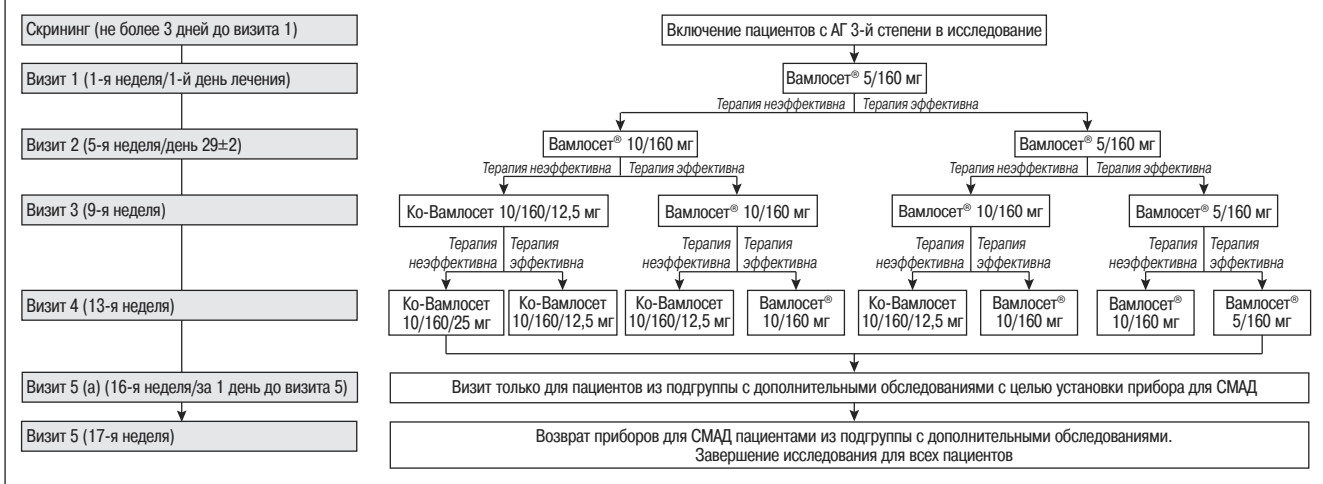


Рис. 2. Схема назначения препаратов пациентам с АГ 3-й степени.

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



альбумина в моче. У всех пациентов общей группы на визитах 1 и 5 забирались анализ мочи для определения уровня альбумина. В лабораториях разных клинических центров альбумин в моче определяли либо в суточной моче, используя при этом единицы измерения мг/сут, либо в утренней порции мочи в единицах измерения мг/л. С учетом разных методик измерения альбумина в моче в разных лабораториях положительное влияние исследуемой терапии на уровень альбумина в моче оценивали только у тех пациентов, у которых изначально количество выделяемого с мочой альбумина в сутки превышало норму (≥ 30 мг альбумина) либо в утренней порции мочи (при определении альбумина в утренней порции мочи в мг/мл), либо в суточной моче (при определении альбумина в мг/сут).

Для оценки органопротективных свойств в группе с дополнительным обследованием изучали следующие показатели:

- процент пациентов, у которых определили положительное влияние исследуемой терапии на эластичность артерий (сравнение СРПВ и индекса аугментации до начала приема исследуемых препаратов и после 16 нед лечения), а также на ЦАД.

Измерение СРПВ, ЦАД и определение индекса аугментации проводили до назначения исследуемой терапии и в конце исследования с помощью аппарата SphugmoCor. Положительным влиянием исследуемой АГТ на эластичность артерий считали как минимум 5%-е снижение значения СРПВ (м/с

или индекса аугментации (%)) после 16 нед приема препаратов Вамлосет®/Ко-Вамлосет по сравнению с исходными значениями. Оценивали процент пациентов, у которых зарегистрировано снижение СРПВ на $\geq 5\%$ и процент пациентов, у которых зарегистрировано снижение индекса аугментации на $\geq 5\%$;

- процент пациентов, для которых определили положительное влияние исследуемой терапии на функцию эндотелия. Наличие/отсутствие влияния исследуемой терапии на функцию эндотелия оценивали с помощью определения в крови следующих показателей: ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-10, sVCAM-1, VEGF-A. До назначения и через 16 нед приема исследуемой АГТ осуществлялся забор крови для определения указанных показателей. Анализ образцов крови проводили в отделе нейроруморальных и иммунологических исследований Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии».

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 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

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 ± CO), лет	60,0±10,6	58,7±11,4	59,5±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 ± стандартная ошибка среднего)	83,8±11,6	82,7±11,9	83,4±8,4
Рост, см (среднее ± CO)	166,9±9,2	169,7±10,0	168,0±9,6
Масса тела, кг (среднее ± CO)	84,9±15,5	85,2±16,5	85,0±15,8
Индекс массы тела, кг/м ² (среднее ± CO)	30,5±5,4	29,5±4,5	30,1±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.

гарантировать совместную валидность. В случае значительного отклонения распределения изменений от нормального закона дополнительно применялся непараметрический парный критерий знаковых рангов Уилкоксона. Для показателей, представляющих доли, результат представлен с двусторонним 95% ДИ Клоппера–Пирсона. Для показателей, оцениваемых у пациентов из подгруппы с дополнительными обследованиями, доли вычислены от численности подгруппы в соответствующей популяции. Статистический анализ выполнялся компанией

ООО «Дата МАТРИКС» в соответствии со статистическими методами, предусмотренными протоколом, с использованием программного обеспечения IBM SPSS, версия 24.0.

Результаты и обсуждение

В общей группе пациентов (n=100), которым назначалась терапия исследуемыми препаратами, средний возраст больных составил 59,5±10,9 года, преобладали женщины (59%). Длительность АГ в среднем 83,4±8,4 мес (табл. 3).

Таблица 5. Предшествующая гипотензивная терапия

Table 5. Prior antihypertensive therapy

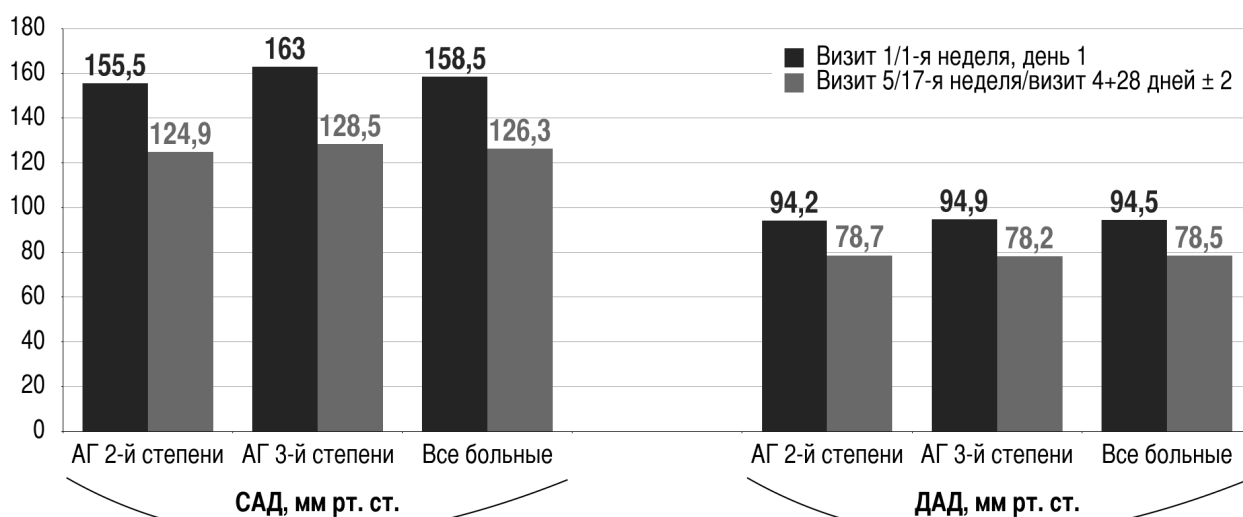
	Пациенты со 2-й степенью АГ (n=60)	Пациенты с 3-й степенью АГ (n=40)	Все больные (n=100)
	n (%)	n (%)	n (%)
Не принимали гипотензивную терапию	13	4	17
Предыдущая гипотензивная терапия	47	36	83
Монотерапия:	16 (34%)	9 (25%)	25 (30%)
Сартаны (БРА)	10 (21,2%)	4 (11,1%)	14 (16,8%)
ИАПФ	3 (6,4%)	4 (11,1%)	7 (8,4%)
БКК	2 (4,3%)	1 (2,8%)	3 (3,6%)
β-Адреноблокаторы	1 (2,1%)	0 (0%)	1 (1,2%)
Комбинации:	31 (66%)	27 (75%)	58 (70%)
ИАПФ/диуретики	8 (17,0%)	4 (11,1%)	12 (14,5%)
ИАПФ/БКК	3 (6,4%)	4 (11,1%)	7 (8,4%)
БРА/диуретики	6 (12,8%)	5 (13,9%)	11 (13,3%)
БРА/БКК	5 (10,6%)	8 (22,2%)	13 (15,7%)
Другие	9 (19,2%)	6 (16,7%)	15 (18,1%)

Примечание. Все проценты в таблице взяты от числа пациентов (n) в данной группе (столбце).

Note. All percentages in the table are taken from the number of patients (n) in this group (column).

Рис. 3. Динамика офисного САД и ДАД на фоне терапии препаратом Вамлосет® и Ко-Вамлосет.

Fig. 3. Dynamics of office SBP and DBP during therapy with Vamloset® and Co-Vamloset.



В популяции PP: все средние значения округлены.

Группы больных АГ 2 и 3-й степени сопоставимы по возрасту, полу, длительности АГ, величине индекса массы тела. В общей группе ожирение отмечали у 32% больных, статус курения – у 13%, курение в прошлом – у 12% больных; 100% указали на отсутствие злоупотребления алкоголем и отрицали употребление наркотических и психотропных средств. Спектр перенесенной и сопутствующей патологии в общей группе и группах с АГ 2 и 3-й степени представлен в табл. 4.

Популяция по протоколу (выборка Per Protocol – PP) выбрана основной для анализа целевого уровня офисного АД; уровня снижения АД в мм рт. ст. через 16 нед терапии. Популяция FAS с восстановлением пропущенных значений с помощью Last Observation Carried Forward (LOCF) использовалась для анализа процента пациентов, достигших целевого уровня показателей суточного профиля АД по данным СМАД через 16 нед терапии.

Предшествующую АГТ с недостижением целевых цифр АД к моменту включения в исследование получали 83 (83%) пациента (табл. 5). Класс блокаторов РААС (БРА и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ) – это наиболее часто встречающаяся гипотензивная терапия у больных АГ в виде мононазначений или комбинаций. Назначение комбинированной терапии в виде ФК или 2 разных таблеток было в 70% случаев, из них 29% получали БРА в сочетании с БКК или диуретиком, 22,9% – ИАПФ в сочетании с БКК или диуретиком.

Шаги АГТ в исследовании VICTORY II отражают современный алгоритм лечения АГ, в котором стартовой комбинацией является сочетание БРА или ИАПФ с БКК или диуретиком, предлагается возможность использования более высоких дозировок в комбинации (шаг 2 и 3) или сразу переход на 3-компонентную схему лечения (шаг 3 – см. рис. 1, 2). Данные подходы призваны обеспечить достижение целевого АД в течение 3 мес с шагом титрации дозы приблизительно 4 нед [1, 2]. Такие временные интервалы разделяли клинические визиты у больных в исследовании VICTORY II.

Все средние изменения офисного АД на всех визитах после начала терапии и в обеих группах лечения (АГ 2 и 3-й степени),

Таблица 6. Динамика показателей СМАД на фоне терапии препаратом Вамлосет® и Ко-Вамлосет (FAS, LOCF)
Table 6. Dynamics of DMBP indicators during therapy with Vamloset® and Co-Vamloset (FAS, LOCF)

Показатель, мм рт. ст.	Группа с АГ 2-й степени			Группа АГ с 3-й степени			Всего		
	визит 1/1-я неделя/день 1 (n=27), среднее ± СО	визит 5/17-я неделя/визит 4 + 28 дней ± 2 дня (n=23), среднее ± СО	медиана изменения [минимальное и максимальное изменение]	визит 1/1-я неделя/день 1 (n=13), среднее ± СО	визит 5/17-я неделя/визит 4 + 28 дней ± 2 дня (n=11), среднее ± СО	медиана изменения [минимальное и максимальное изменение]	визит 1/1-я неделя/ день 1 (n=40), среднее ± СО	визит 5/17-я неделя/визит 4 + 28 дней ± 2 дня (n=34), среднее ± СО	медиана изменения [минимальное и максимальное изменение]
Среднедневное САД	136,4±13,1	128,5±13,3	-6,0 [-31; 13]	158,8±22,2	140,0±18,8	-21,0 [-49; -3]	143,7±19,4	132,2±15,9	-11,5 [-49; 13]
Среднедневное ДАД	84,7±10,3	76,7±8,4	-7,0 [-18; 12]	94,2±12,2	80,7±6,9	-12,0 [-28; 0]	87,8±11,7	78,0±8,1	-9,5 [-28; 12]
Средненочное САД	121,9±14,7	119,7±17,6	-5,0 [-43; 49]	145,5±24,3	128,1±19,3	-14,0 [-59; 2]	129,6±21,2	122,4±18,3	-7,5 [-59; 49]
Средненочное ДАД	72,9±10,8	68,6±9,4	-5,0 [-23; 21]	82,7±11,4	75,1±11,4	-9,0 [-24; 25]	76,1±11,8	70,7±10,4	-5,5 [-24; 25]
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	131,5±12,2	125,7±14,6	-5,0 [-29; 25]	154,5±22,5	136,4±19,3	-16,0 [-51; -3]	134,0±19,4	129,2±16,7	-11,0 [-51; 25]
Среднесуточное ДАД	80,7±9,5	73,8±8,1	-7,0 [-18; 14]	90,8±11,8	78,5±7,2	-12,0 [-28; 3]	84,0±11,2	75,3±8	-9,5 [-28; 14]

Таблица 7. Процент пациентов, достигших целевых уровней показателей СМАД на фоне препаратов Вамлосет® и Ко-Вамлосет (FAS, LOCF)
Table 7. Percentage of patients who achieved target levels of DMBP indicators with Vamloset® and Co-Vamloset drugs (FAS, LOCF)

Показатель	Группа с АГ 2-й степени (n=23), %	Группа с АГ 3-й степени (n=11), %	Всего (n=34), %
Среднедневное САД	69,6	45,5	61,8
Среднедневное ДАД	82,6	72,9	79,4
Средненочное САД	52,2	45,5	50,0
Средненочное ДАД	43,5	36,4	41,2
Среднесуточное САД	56,5	45,5	52,9
Среднесуточное ДАД	73,9	54,5	67,6

Таблица 8. Динамика уровней альбумина в моче у пациентов из группы с общими обследованиями (FAS, LOCF), представлены медианные значения
Table 8. Dynamics of urine albumin levels in patients in the group with general examinations (FAS, LOCF), presented as median

Показатель	Группа с АГ 2-й степени		Группа с АГ 3-й степени		Всего	
	скрининг/ не более чем за 3 дня до визита 1 (n=58)	визит 5/ 17-я неделя исследования (n=56)	скрининг/ не более чем за 3 дня до визита 1 (n=37)	визит 5/ 17-я неделя исследования (n=36)	скрининг/ не более чем за 3 дня до визита 1 (n=95)	визит 5/ 17-я неделя исследования (n=92)
Альбумин*	10,0 [0; 230,0]	8,0 [0; 200,0]	7,0 [0; 272,0]	4,6 [0; 2867,0]	9,0 [0; 272,0]	7,13 [0; 2867,0]

*Объединены результаты для единиц измерения мг/л и мг/сут, измерения в единицах г/л пересчитаны в мг/л.

*Combined results for units of measurement mg/L and mg/day; units of measurement g/L are converted to mg/L.

Таблица 9. Показатели эластичности артерий у пациентов из подгруппы с дополнительными обследованиями в исследовании VICTORY II (FAS, LOCF)
Table 9. Indicators of elasticity of arteries in patients in the subgroup with additional examinations in the VICTORY II study (FAS, LOCF)

Показатель	Группа с АГ 2-й степени		Группа с АГ 3-й степени		Всего	
	визит 1/ 1-я неделя	визит 5/ 17-я неделя исследования	визит 1/ 1-я неделя	визит 5/ 17-я неделя исследования	визит 1/ 1-я неделя	визит 5/ 17-я неделя исследования
СРПВ, м/с	10,37±2,69 (n=26)	9,92±2,94 (n=25)	11,05±2,76 (n=11)	10,25±3,05 (n=11)	10,57±2,69 (n=37)	10,02±2,93 (n=36)
Индекс аугментации, %	27,2±10,09 (n=27)	25,3±9,11 (n=27)	20,8±12,85 (n=11)	20,8±12,07 (n=11)	25,3±11,17 (n=38)	24,0±10,10 (n=38)

а также во всех анализируемых наборах данных были высоко достоверными (парный критерий Стьюдента, $p < 0,001$). Частота сердечных сокращений существенно не менялась (70,2±7,5 и 70,0±6,9 уд/мин исходно и на визите 5).

В популяции РР целевого уровня офисного АД через 16 нед достигли 90,0% (95% ДИ 81,2–95,6%) больных; в группах с АГ 2 и 3-й степени – 93,8% (n=48) и 84,4% (n=32) соответственно (рис. 3).

В подгруппе дополнительных исследований (n=40) среднесуточное САД/ДАД достоверно снизилось на -11,0 [-51; 25]/-9,5

[-28; 14] мм рт. ст. через 16 нед лечения. Существенно снизились абсолютно все показатели СМАД в целом и в группе АГ 3-й степени. В группе АГ 2-й степени улучшились достоверно все показатели, за исключением среднесуточного САД (табл. 6).

В табл. 7 представлены данные о достижении целевых уровней показателей СМАД на фоне терапии препаратом Вамлосет® и Ко-Вамлосет в группах исследования. Как видно, в группе с АГ 3-й степени процент больных, достигших целевого среднесуточного САД и ДАД, наименьший: 45,5% и 54,5% соответственно. Тем не менее в результате терапии достигнута



Victory II*

100 пациентов
2-3 степень АГ
16 недель терапии

90% пациентов достигли целевого АД



 **Вамлосет®**
амлодипин/валсартан

 **Ко-Вамлосет**
амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид

Победа в нашем сердце!

Показания к применению препарата Вамлосет®:

- Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия)

Показания к применению препарата Ко-Вамлосет:

- Артериальная гипертензия II и III степени

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

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

убедительная положительная динамика, принимая во внимание значительный процент больных с предшествующей неэффективной АГТ (83%) до начала исследования.

Комбинированная терапия обладает мощным антигипертензивным эффектом, оказывая воздействие на различные звенья регуляции АД [11–13]. Сочетание 2 или более АГП в виде ФК обеспечивает лучший уровень приверженности в связи с упрощением схемы лечения и более надежный контроль АД с достижением целевых значений у максимального числа пациентов, что в исследовании VICTORY II подтвердилось данными СМАД. Применялись ФК блокатора медленных кальциевых каналов амлодипина, БРА валсартана и тиазидного диуретика ГХТЗ. Амлодипин обладает более высокой сосудистой избирательностью, более медленным и постепенным началом действия, более длительным действием ГХТЗ и более низкой рефлекторной симпатической активацией [1, 11]. Высокоselectивный БРА валсартан помимо мощного антигипертензивного эффекта оказывает и кардиопротективное действие в виде уменьшения гипертрофии и фиброза миокарда, улучшения гемодинамики и функции сердца [2, 12]. Диуретики способны усиливать антигипертензивное действие большинства других АГП, нивелируя их побочные эффекты вследствие задержки воды и соли [1, 14]. ГХТЗ ингибирует реабсорбцию натрия и хлоридов в дистальных отделах собирательных канальцев почек и увеличивает объем мочи.

Повышение давления и дисрегуляция нейрогуморальных звеньев оказывают неблагоприятное влияние на почки: ангиотензин II связывается с АТ₁-рецепторами, что приводит к спазму выносящей артерии и развитию внутриклубочковой гипертензии, гипертрофии гладкомышечных клеток, задержке натрия в восходящем колене петли Генле с увеличением объема циркулирующей крови [1]. При АГ происходит прогрессирующее поражение почек от развития внутриклубочковой гипертензии к появлению микроальбуминурии и снижению скорости клубочковой фильтрации [3, 4]. АГТ, основанная на применении БРА, обладает нефропротективным эффектом, что изучали в исследовании VICTORY II.

В табл. 8 показано относительное снижение уровня альбумина в моче у пациентов к визиту 5. В общей группе изначально альбуминурия 30 мг/сут или 30 мг/л определена у 17 пациентов. К визиту 5 у 58,8% из них определили положительное влияние исследуемой терапии, т.е. количество альбумина в моче за сутки стало меньше 30 мг/сут либо 30 мг/л. Переход из градации 30 мг/сут (30 мг/л) на скрининговом визите в градацию менее 30 мг/сут (менее 30 мг/л) на визите 5 наблюдали у 60,0 и 57,1% больных в группах с АГ 2 и 3-й степени соответственно. Это, безусловно, является позитивным результатом и указывает на нефропротективные эффекты ФК исследования за счет БРА [1, 2, 15].

При оценке влияния препаратов Вамлосет®/Ко-Вамлосет на эластичность артерий у больных АГ 2 и 3-й степени в целом в подгруппе с дополнительными обследованиями наблюдали снижение показателей СРПВ и индекса аугментации (табл. 9).

Улучшение показателя СРПВ как минимум на 5% наблюдали у 57,1% больных в общей группе; у 48% и 80% соответственно в группах с АГ 2 и 3-й степени. Улучшение показателя индекса аугментации >5% наблюдали у 66,7% пациентов в общей группе; у 61,5% и 80% соответственно – в группах с АГ 2 и 3-й степени. Наибольшее снижение отмечалось в группе с АГ 2-й степени.

Совместное улучшение СРПВ и индекса аугментации хотя бы на 5% наблюдали у 44,1% в общей группе; у 33,3% и 70% соответственно в группах с АГ 2–3-й степени.

Таким образом, препараты исследования Вамлосет®/Ко-Вамлосет доказали выраженное влияние на эластичность артерий. У пациентов с АГ увеличение жесткости артериального русла является доказанным предиктором ССО и тесно ассоциировано со смертностью пациентов независимо от возраста, наличия в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний и СД [1–4]. S. Laurent и соавт. при изучении взаимосвязи жесткости аорты по данным СРПВ с общей и сердечно-сосудистой смертностью у 1980 пациентов с АГ в возрасте 50±13 лет по

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

* Отчет о клиническом исследовании по протоколу КСТ 04/2017 – VICTORY 2/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.ru@krka.biz, www.krka.ru

Реклама



Таблица 10. Динамика ЦАД у пациентов из подгруппы с дополнительными обследованиями в исследовании VICTORY II (FAS, LOCF)
Table 10. Dynamics of CAP in patients in the subgroup with additional examinations in the VICTORY II study (FAS, LOCF)

Показатель	Группа с АГ 2-й степени (n=27)		Группа с АГ 3-й степени (n=11)		Всего (n=38)	
	визит 1/ 1-я неделя	визит 5/ 17-я неделя исследования	визит 1/ 1-я неделя	визит 5/ 17-я неделя исследования	визит 1/ 1-я неделя	визит 5/ 17-я неделя исследования
ЦАД, мм рт. ст.	134,6±15,29	122,0±11,03	147,4±16,94	122,7±12,44	138,3±16,62	122,2±11,29

Таблица 11. Показатели функции эндотелия в динамике для подгруппы с дополнительными обследованиями (FAS, LOCF), представлены медианные значения

Table 11. Indicators of endothelial function in dynamics in the subgroup with additional examinations (FAS, LOCF), presented as median

Показатель	Группа с АГ 2-й степени		Группа с АГ 3-й степени		Всего	
	визит 1/ 1-я неделя (n=27)	визит 5/ 17-я неделя исследования (n=27)	визит 1/ 1-я неделя (n=12)	визит 5/ 17-я неделя исследования (n=11)	визит 1/ 1-я неделя (n=39)	визит 5/ 17-я неделя исследования (n=38)
ИЛ-6	1,26 [0,55; 8,11]	1,39 [0,3; 13,66]	1,17 [0,17; 5,11]	1,46 [0,33; 3,17]	1,25 [0,17; 8,11]	1,42 [0,3; 13,66]
ИЛ-10	0,42 [0,26; 1,95]	0,09 [0,01; 6,05]	0,49 [0,39; 1,88]	0,19 [0,03; 1,76]	0,44 [0,26; 1,95]	0,10 [0,01; 6,05]
sVCAM-1	655,80 [307,0; 5000,0]	723,30 [391,10; 5000,0]	679,65 [509,80; 3104,50]	547,70 [376,0; 1283,0]	669,30 [307,0; 5000,0]	586,50 [376,0; 5000,0]
VEGF-A	79,40 [4,90; 766,58]	57,35 [28,52; 808,78]	87,38 [46,37; 1027,38]	63,73 [37,76; 775,900]	79,40 [4,90; 1027,38]	57,88 [28,52; 808,78]
ФНО-α	0,25 [0,16; 1,69]	0,68 [0,01; 17,79]	0,39 [0,16; 0,80]	1,14 [0,02; 2,40]	0,25 [0,16; 1,69]	0,7 [0,01; 17,79]

данным логистической регрессии выявили увеличение отношения шансов общей и сердечно-сосудистой смертности в 2,14 раза – 95% ДИ 1,71–2,61; $p < 0,05$ – при увеличении СРПВ на каждые 5 м/с [16].

Морфологической основой поражения артериального русла при АГ служит артериосклероз, что обуславливает увеличение жесткости артерий эластического типа, которое способствует усилению повреждающего эффекта, повышенного САД, уменьшению коронарного резерва, нарушению процессов релаксации миокарда его ишемии и, наконец, приводит к снижению систолической функции ЛЖ [17].

Благоприятное влияние ФК препаратов Вамлосет®/Ко-Вамлосет на жесткость артерий можно объяснить, исходя из потенциальных механизмов действия АПГ в составе ФК на состояние сосудистого русла. Валсартан, блокируя РААС, подавляет провоспалительные сигналы ангиотензина II, снижает выраженность окислительного стресса, способствует нормализации состояния эндотелия и обеспечивает должный уровень вазодилатации, что замедляет ремоделирование и соединительнотканную перестройку сосудистой стенки [18]. Доказано, что при наличии циклических, в частности пульсативных, деформаций происходит увеличение количества фибронектина во внеклеточном пространстве, которое запускает мощный промитогенный ответ в миоцитах артериальной стенки [19]. В экспериментальных исследованиях доказано, что АПГ, блокирующие РААС, обладают способностью снижать объем фибронектина и рецепторов интегрина в экстрацеллюлярном матриксе, ингибировать коллагенообразование [20].

БКК могут блокировать N-кальциевые каналы в окончаниях симпатических нервов, что оказывает локальный симпатолитический эффект за счет подавления адренергических эффектов на сосуды [17]. Уменьшение базального тонуса гладкомышечных клеток и угнетение тонического компонента способствуют снижению ригидности артериальной стенки и энергопотребления миоцитов и, как следствие, торможения гипертрофии клеток, что способствует уменьшению жесткости сосудистой стенки.

Полученные в исследовании VICTORY II результаты в полной мере согласуются с результатами многоцентровых рандо-

мизированных контролируемых исследований ACCOMPLISH [21], VALUE [22], EXCITE [23], в которых показана высокая эффективность схем комбинированной АГТ, основанных на блокаде РААС, в том числе и влияние на жесткость сосудистой стенки.

Индекс аугментации отражает величину аугментации пульсовой волны в аорте и тесно взаимосвязан со степенью аугментации ЦАД [17, 24]. В исследовании J. Sung и соавт. проведен сравнительный анализ антигипертензивной эффективности и безопасности ФК А/В в дозе 5/160 мг и монотерапии амлодипином в дозе 10 мг у 221 пациента с АГ (средний возраст 54±11 лет): на фоне терапии А/В по сравнению с амлодипином отмечали более выраженное снижение среднесуточного САД (-13,6±10,6 и -8,5±8,9 мм рт. ст. соответственно), достоверно уменьшался индекс аугментации, а также расчетные ультразвуковые параметры состояния сосудистого русла [25].

В исследовании A. Ichihara и соавт. у 100 ранее не леченных пациентов с АГ в среднем возрасте 54 года при исходном среднесуточном АД 150±1/93±1 мм рт. ст. сравнивались результаты долгосрочной терапии валсартаном и амлодипином на состояние сосудистого русла [26]. Среди параметров, характеризующих состояние артериального русла, использовались СРПВ и толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий. Через 12 мес в обеих группах статистически значимо снизилось САД и ДАД (офисное, среднесуточное, среднесуточное и средненочное), в обеих группах произошло сходное статистически значимое снижение СРПВ.

Улучшение ЦАД (табл. 10) в результате терапии препаратами Вамлосет®/Ко-Вамлосет как минимум на 5% наблюдали у 73% пациентов из группы с дополнительным обследованием; у 66,7% и 90,0% соответственно в группах с АГ 2 и 3-й степени.

ЦАД является важнейшим фактором, определяющим постнагрузку и развитие гипертрофии ЛЖ. За последние годы в литературе можно обнаружить множество исследований, посвященных сравнительной оценке влияния различных классов АПГ на САД и ЦАД [7, 8].

Динамика ЦАД при применении ФК Вамлосет®/Ко-Вамлосет в нашем исследовании согласуется с результатами работы J. Kalliedde и соавт., в котором основанная на валсартане АГТ к

24-й неделе в сравнении с амлодипином приводила к более выраженному уменьшению СРПВ у пациентов с СД и АГ при сопоставимой степени снижения ЦАД и периферического АД [27].

Полученные данные согласуются с результатами международного многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования VICTORY, в котором у 74 пациентов доказано, что валсартан и ФК В/ГХТЗ у пациентов с АГ 1–2-й степени способны значимо снижать жесткость аорты – СРПВ и ЦАД [4].

По данным исследования VICTORY II, у 38 пациентов, включенных в исследование, при оценке динамики уровней маркеров повреждения эндотелия внутригрупповые абсолютные изменения всех параметров через 16 нед лечения были статистически значимыми – на уровне 5% для показателей ИЛ-6, ИЛ-10, VEGF-A, ФНО- α , кроме sVCAM-1. В табл. 11 показаны абсолютные значения и относительная динамика показателей функции эндотелия для подгруппы с дополнительными обследованиями (FAS, LOCF). При анализе доступной литературы не удалось установить, при каком содержании или соотношении уровней перечисленных маркеров, при каких изменениях, зафиксированных после окончания терапии по сравнению с исходными данными, влияние исследуемой терапии на функцию эндотелия можно считать положительным. В исследованиях VICTORY II определены средние значения показателей на визитах оценки (до начала приема исследуемого препарата и после окончания исследуемой терапии), средние абсолютные и относительные (в %) изменения по сравнению с исходными значениями, абсолютное число и процент пациентов с 5, 10, 15% относительным снижением значений.

Положительная динамика уровней ИЛ-10, не менее чем на 5–15%, отмечалась у 76,3% больных (95% ДИ 59,8–88,6%). Снижение уровня sVCAM-1 как минимум на 5, 10 и 15% наблюдали у 47,4% (95% ДИ 31,0–64,2%); 36,8% (95% ДИ 21,8–54,0%); 18,4% (95% ДИ 7,7–34,3%) пациентов. Снижение уровня ФНО- α не менее чем на 5–10% наблюдали у 10,5% (95% ДИ 2,9–24,8%) пациентов. Снижение уровня VEGF-A как минимум на 5, 10 и 15% наблюдали у 68,4% (95% ДИ 51,3–82,5%); 63,2% (95% ДИ 46,0–78,2%); 60,5% (95% ДИ 43,4–76,0%) пациентов соответственно.

Известно, что общие уровни VEGF-A в крови парадоксально повышены у пациентов с атеросклерозом периферических артерий [28]. Циркулирующие уровни sVCAM-1 значительно повышены у пациентов с АГ с наличием гипертрофии ЛЖ в сравнении с группой без гипертрофии ЛЖ, выявлена достоверная положительная корреляция между уровнями растворимого VCAM-1 и индексом массы ЛЖ [29]. Одним из возможных механизмов связи между повышенным VCAM-1 и повышенным индексом массы ЛЖ может быть активация трансформирующим фактором роста β -1 компонентов внеклеточного матрикса, включая фибронектин, и стимуляция синтеза коллагена. В последнее время показана экспрессия VCAM-1 как в гладкомышечных клетках, так и окружающих периваскулярных тканях, где фибронектин также выражен, особенно в гипертрофированном сердце [29]. Кроме того, тканевой ангиотензин II может также быть связующим звеном между VCAM-1 и развитием гипертрофии ЛЖ.

Данные результаты указывают на возможные положительные эффекты препаратов исследования Вамлосет®/Ко-Вамлосет на функцию эндотелия. Уровни VEGF-A, ключевого регулятора ангиогенеза, достоверно снижались у всех больных подгруппы дополнительных обследований, в том числе и в группе сложных пациентов с АГ 3-й степени.

Полученные данные требуют дальнейшего изучения, поскольку в спектре множества показателей выявлены разнонаправленные изменения, что может быть связано с особенностями дизайна данного исследования, приближенного к реальной клинической практике: открытый дизайн, отсутствие рандомизации больных и группы контроля, что не позволило сравнивать эффекты ФК с другим лечением. Использование ФК, включающих 2 и 3 АГП, не позволяло выявить изолиро-

ванный эффект отдельных компонентов терапии, что важно при оценке всех вторичных параметров, в особенности маркеров повреждения эндотелия. Так, в настоящем исследовании выявлены разнонаправленные изменения ФНО- α и ИЛ-6. ФНО- α – адипоцитокин, который участвует в индукции резистентности к инсулину при ожирении и может также играть важную роль в регуляции синтеза С-реактивного белка в печени и индукции экспрессии ИЛ-6 [30, 31]. У больных с ожирением и АГ адипонектин может косвенно ингибировать экспрессию ИЛ-6 и С-реактивного белка благодаря способности ингибировать продукцию ФНО- α . На это указывает существенное увеличение уровня адипонектина в сыворотке крови после введения тиазолидиндиона – агониста γ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR- γ) [32].

При оценке переносимости терапии в популяции безопасности: только 6 нежелательных явлений (НЯ) у 5 пациентов (5%) привели к отмене терапии исследуемым препаратом: периферические отеки (3 случая), фибрилляция предсердий и пневмония, аллергический дерматит. Большинство НЯ – 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 не зарегистрировано.

Данные, полученные в исследовании, свидетельствуют о хорошей переносимости АГТ, что согласуется с установленным профилем безопасности исследуемых лекарственных препаратов.

Заключение

1. Дизайн исследования VICTORY II у пациентов с АГ 2–3-й степени с применением на старте терапии препаратом Вамлосет® (А/В 5/80 мг и 5/160 мг) с дальнейшей пошаговой титрацией доз АГП и назначением при необходимости тройной ФК препарата Ко-Вамлосет полностью соответствует современным рекомендациям по лечению АГ.

2. Через 16 нед терапия препаратами Вамлосет® и Ко-Вамлосет обеспечивала оптимальное снижение АД, даже у больных, ранее принимавших АГТ: 90% пациентов с АГ 2–3-й степени в популяции РР достигли целевого уровня офисного АД, среднее изменение САД/ДАД составило -32,2/-16,0 мм рт. ст. По данным СМАД в подгруппе с дополнительными обследованиями целевых уровней среднесуточного САД/ДАД достигли 52,9%/67,6% пациентов соответственно.

3. Наряду с надежным контролем АД показана дополнительная органопротекция исследуемых АГП через 16 нед терапии по данным оценки:

- альбуминурии (у 58,8% пациентов с изначально повышенным уровнем альбуминурии, n=17; определили положительное влияние исследуемой терапии на уровень альбумина в моче);
- улучшения индекса аугментации (у 57,1% пациентов в исследуемой группе);
- улучшения ЦАД (у 73% пациентов в исследуемой группе);
- положительной динамики маркеров повреждения эндотелия (ИЛ-6, ИЛ-10, VEGF-A) в исследуемой группе.

4. Полученные данные о хорошей переносимости АГТ согласуются с ранее установленным профилем безопасности данных препаратов.

5. Ступенчатый подход современных рекомендаций и стратегия 1 таблетки на примере терапии пациентов 2–3-й степени АГ с использованием препаратов Вамлосет® и Ко-Вамлосет может широко использоваться в клинической практике для надежного контроля АД и улучшения прогноза пациентов с АГ 2–3-й степени, в том числе при наличии сопутствующей патологии.

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.
- 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 the experts. Clinical guidelines. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019; 16 (1): 6–31 (in Russian).]
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. ESH/ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1751–62.
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Accetto R. и др. Влияние антигипертензивной терапии валсартаном и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом на скорость пульсовой волны и центральное артериальное давление у пациентов с артериальной гипертензией 1–2 степени по результатам международного клинического исследования VICTORY. Системные гипертензии. 2018; 15 (2): 6–13. [Chazova I.E., Martynuk T.V., Accetto R. et al. The effect of antihypertensive therapy with valsartan and its fixed combination with hydrochlorothiazide on the pulse wave velocity and central arterial pressure in patients with grade 1–2 arterial hypertension according to the results of the international clinical study VICTORY. *Systemic Hypertension*. 2018; 15 (2): 6–13. (in Russian).]
- Volpea M, Allegra B, Tocci G et al. Cardiovascular risk assessment beyond Systemic Coronary Risk Estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens* 2012; 30: 1056–64.
- Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007; 50: 197–203.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation* 2006; 113: 1213–25.
- Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17 (2): 118–23.
- Европейские рекомендации 2013 г. по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Системные гипертензии. 2013; 10 (4): 5–27. [2013 European guidelines for the management of arterial hypertension. ESH / ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2013; 10 (4): 5–27. (in Russian).]
- 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 гипертензией 2 и 3-й степени. Системные гипертензии. 2020; 17 (2): 36–47. [Chazova I.E., Martynuk T.V., Rodnenkov O.V. et al. The first results of the Russian multicenter prospective clinical study VICTORY II: efficacy and safety of Vamloset® and Co-Vamloset in patients with grade 2 and 3 arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2020; 17 (2): 36–47 (in Russian).]
- 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.
- 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.
- 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.
- Колос И.П., Мартынюк Т.В., Сафарян А.С. и др. Изучение эффективности терапии ингибитором ангиотензин-превращающего фермента рамиприлом и его комбинации с гидрохлоротиазидом у пациентов с артериальной гипертензией избыточной массой тела: исследование ХАРИЗМА. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (2): 65–71. [Kolos I.P., Martynuk T.V., Safarian A.S. et al. Izuchenie effektivnosti terapii ingibitorom angiotenzin-prevrashchayushchego fermenta ramipriplom i ego kombinatsii s gidrokhlortiazidom u patientsov s arterial'noi gipertenziei izbytochnoi massoi tela: issledovanie KHARIZMA. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2008; 7 (2): 65–71 (in Russian).]
- Viberti GC, Wheelton NM Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672–8.
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37(5): 1236–41.
- Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15 (2): 4–19. [Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016; 15 (2): 4–19 (in Russian).]
- Safar ME. Effect of angiotensin II blockade on central blood pressure and arterial stiffness in subjects with hypertension. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2010; 3: 167–73. DOI: 10.2147/IJNRD.S6664
- Wilson E, Sudhir K, Ives HE Mechanical strain of rat vascular smooth muscle cells is sensed by specific extracellular matrix/integrin interactions. *J Clin Invest* 1995; 96 (5): 2364–72. DOI: 10.1172/JCI118293
- Takami T, Shigemasa M. Efficacy of various antihypertensive agents as evaluated by indices of vascular stiffness in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res* 2003; 26 (8): 609–14.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. for the ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–28. DOI: 10.1056/NEJMoa0806182
- Julius S, Weber MA, Kjeldsen SE et al. The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALIUE) trial: outcomes in patients receiving monotherapy. *Hypertension* 2006; 48 (3): 385–91.
- Assaad-Khalil SH, Najem R, Sison J et al. Real-world effectiveness of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in high-risk patients and other subgroups. *Vasc Health Risk Manag* 2015; 11: 71–8.
- Егоркина Н.В., Горбунов В.М., Абирова Э.С. Влияние различных групп антигипертензивных препаратов на показатели артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертензией. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009; 5: 67–72. DOI: 10.20996/1819-6446-2009-5-5-67-72. [Egorkina N.V., Gorbunov V.M., Abirova E.S. Influence of antihypertensive drugs on arterial stiffness in patients with arterial hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2009; 5: 67–72. DOI: 10.20996/1819-6446-2009-5-5-67-72 (in Russian).]
- Sung J, Jeong JO, Kwon SU et al. Valsartan 160 mg/Amlodipine 5 mg Combination Therapy versus Amlodipine 10 mg in Hypertensive Patients with Inadequate Response to Amlodipine 5mg Monotherapy. *Korean Circ J* 2016; 46 (2): 222–8.
- Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M. Effects of amlodipine and valsartan on vascular damage and ambulatory blood pressure in untreated hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2006; 20 (10): 787–94.
- Karalliedde J, Smith A, DeAngelis L et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension* 2008; 51 (6): 1617–23.
- Ylä-Herttuala S, Rissanen TT, Vajanto I, Hartikainen J. Vascular Endothelial Growth Factors. *Biology and Current Status of Clinical Applications in Cardiovascular Medicine*. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1015–26.
- Kuroda YT, Komamura K, Tatsumi R et al. Vascular Cell Adhesion Molecule-1 as a Biochemical Marker of Left Ventricular Mass in the Patients With Hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 868–72.
- Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001; 89: 763–71.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87–91.
- Ouchi N, Kihara S, Funahashi T et al. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 561–6.

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 ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

Мартынюк Тамила Витальевна – д-р мед. наук, рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФДПО ФГАУ ВО «НМИЦ им. И.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. ORCID: 0000-0002-0795-8225; eLibrary SPIN: 3910-6585

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

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

Хашева Лариса Анатольевна – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО РостГМУ, МБУЗ «ГБ СМП г. Ростова-на-Дону»

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

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

Tamila V. Martynuk – 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. Rogoza – 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., Voyno-Yasenetski Krasnoyarsk State Medical University

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0795-8225; eLibrary SPIN: 3910-6585

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

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

Larisa A. Khaishva – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University, City Emergency Hospital

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

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.10.2020