

Аспекты эффективности, безопасности и приверженности антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями валсартана, амлодипина и гидрохлоротиазида (Вамлосет® и Ко-Вамлосет) пациентов с артериальной гипертонией 2 и 3-й степени по данным российского клинического исследования VICTORY II

И.Е. Чазова¹, Т.В. Мартынюк^{2,3,4}, 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

Аннотация

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения препаратов Вамлосет® (амлодипин/валсартан 5/80, 5/160, 10/160 мг) и Ко-Вамлосет (амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид 10/160/12,5, 10/160/25 мг) в достижении целевого уровня артериального давления (АД) у больных артериальной гипертонией (АГ) 2–3-й степени. В статье рассматриваются показатели, оказывающие влияние на приверженность пациентов указанной антигипертензивной терапии (АГТ).

Материал и методы. В российское исследование VICTORY II в 8 клинических центрах Российской Федерации были включены 103 пациента старше 18 лет с эссенциальной АГ 2–3-й степени (ранее не леченные с офисным систолическим АД ≥ 160 мм рт. ст. и/или диастолическим АД ≥ 100 мм рт. ст. или не достигшие целевого офисного АД на фоне моно- или двойной АГТ). В полный набор данных (Full Analysis Set – FAS) для анализа эффективности были включены 99 пациентов, популяция FAS с восстановлением пропущенных значений с помощью Last Observation Carried Forward. Использовалась для анализа анкеты оценки качества жизни SF-36, влияния на эректильную функцию у мужчин, удобства текущей терапии с позиции пациентов через 16 нед лечения. Популяция по протоколу (выборка Per Protocol – PP) включала 80 пациентов полного набора данных, которые завершили исследование без серьезных нарушений протокола для оценки первичных параметров эффективности. Всем пациентам с АГ 2-й степени назначался препарат Вамлосет® (амлодипин/валсартан 5/80 мг), с АГ 3-й степени – амлодипин/валсартан 5/160 мг. Титрация дозы Вамлосета и Ко-Вамлосета (ООО «КРКА-РУС») проводилась каждые 4 нед согласно схемам АГТ.

Результаты. В активную фазу исследования были включены 100 пациентов в возрасте $59,5 \pm 10,9$ года (59% женщин) с длительностью АГ $83,4 \pm 8,4$ мес, АГТ до включения в исследование получали 83% больных. Через 16 нед АГТ Вамлосетом и Ко-Вамлосетом в популяции PP позволила достичь целевого АД у 90,0% больных (95% доверительный интервал 81,2–95,6). Достижение общей клинической эффективности наблюдалось у 98,8% пациентов (95% доверительный интервал 93,2–100,0). Все режимы характеризовались высокой комплаентностью пациентов. В общей группе 50% больных оценили применяемую в исследовании АГТ как более удобную в сравнении с предшествующей, в группе АГ 2-й степени – 47,8%, АГ 3-й степени – 53,3%. Метаболическая нейтральность в отношении как минимум одного показателя наблюдалась у 100% пациентов, в отношении 6 показателей – у 43,9% [33,9; 54,9]. Для всех 98 пациентов, включенных в анализ, изменения по всем шкалам SF-36, кроме физического функционирования ($p=0,339$), оказались статистически значимыми ($p<0,05$). Влияние АГТ на эректильную функцию было оценено как положительное у 51,3% мужчин. Данные о хорошей переносимости соответствуют установленному профилю безопасности препаратов.

Заключение. В исследовании VICTORY II у больных АГ 2–3-й степени доказаны высокая антигипертензивная эффективность и улучшение комплекса показателей, указывающих на оптимальную приверженность АГТ Вамлосетом и Ко-Вамлосетом в течение 16 нед. Высокая оценка пациентами улучшения качества жизни, безопасности терапии и удобства применения обеспечила оптимальную комплаентность терапии Вамлосетом и Ко-Вамлосетом на протяжении исследования.

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

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

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

Ключевые слова: VICTORY II, российское клиническое исследование, приверженность, артериальная гипертония, фиксированные комбинации, валсартан, амлодипин, гидрохлоротиазид, Вамлосет®, Ко-Вамлосет

Для цитирования: Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. от имени группы исследователей. Аспекты эффективности, безопасности и приверженности антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями валсартана, амлодипина и гидрохлоротиазида (Вамлосет® и Ко-Вамлосет) пациентов с артериальной гипертонией 2 и 3-й степени по данным российского клинического исследования VICTORY II. Системные гипертензии. 2021; 18 (1): 50–62. DOI: 10.26442/2075082X.2021.1.200736

ORIGINAL ARTICLE

Aspects of efficacy, safety and adherence to antihypertensive therapy with single pill combinations of valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide (Vamloset® and Co-Vamloset) in patients with 2 and 3 grade of arterial hypertension in the Russian clinical study VICTORY II

Irina E. Chazova¹, Tamila V. Martynyuk^{2,3,4}, Oleg V. Rodnenkov¹, Shurat B. Gorieva¹, Anatolii N. Rogoza¹, Mikhail V. Arkhipov³, Yury I. Grinshtein⁴, Olga D. Ostroumova⁵, Albert S. Galyavich⁶, Oxana P. Rotar⁷, Larisa A. Khaisheva⁸, Tatiana R. Kameneva⁹

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

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

³Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

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

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

⁶Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

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

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

⁹Konchalovskii City Clinical Hospital, Moscow, Russia

For citation: Martynyuk TV, Chazova IE on behalf of investigator team. Aspects of efficacy, safety and adherence to antihypertensive therapy with single pill combinations of valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide (Vamloset® and Co-Vamloset) in patients with 2 and 3 grade of arterial hypertension in the Russian clinical study VICTORY II. *Systemic Hypertension*. 2021; 18 (1): 50–62. DOI: 10.26442/2075082X.2021.1.200736

Abstract

Aim. To assess the efficacy and safety of Vamloset® (amlodipine/valsartan 5/80, 5/160, 10/160 mg) and Co-Vamloset (amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide 10/160/12.5, 10/160/25 mg) in achieving the target levels of blood pressure (BP) in patients with stage 2–3 arterial hypertension (AH). The article discusses indicators affecting adherence to antihypertensive therapy (AHT).

Material and methods. The VICTORY II Russian study in 8 clinical centers of the Russian Federation included 103 patients over 18 years of age with stage 2–3 essential AH (who haven't been previously treated and have office systolic BP ≥ 160 mm Hg and/or diastolic BP ≥ 100 mm Hg or who haven't reached the target office blood pressure with mono- or double AHT). The Full Analysis Set (FAS) for efficacy analysis included 99 patients, a FAS population with the restoration of data missed using Last Observation Carried Forward. The SF-36 questionnaire for assessing the quality of life, the effect on erectile function in men, the convenience of current therapy from the point of view of patients were analyzed after 16 weeks of treatment. The Per Protocol (PP) population included 80 patients completing the study without major protocol deviations to assess the primary parameters of efficacy. All patients with stage 2 hypertension were prescribed Vamloset® (amlodipine/valsartan 5/80 mg), with stage 3 hypertension – amlodipine/valsartan 5/160 mg. Dose titration of Vamloset® and Co-Vamloset (LLC "Krka-RUS") was carried out every 4 weeks according to the AHT schemes.

Results. The study's active phase included 100 patients aged 59.5 ± 10.9 years (women 59%) with AH duration of 83.4 ± 8.4 months; 83% of patients received AHT prior inclusion in the study. In the PP population, 16 week- AHT with Vamloset® or Co-Vamloset allowed reaching the target BP in 90.0% of patients (95% confidence interval [CI] 81.2–95.6). Overall clinical efficacy was achieved in 98.8% of patients (95% CI 93.2–100.0). All treatment regimens were characterized by high patient compliance. In the total group, 50% of patients rated their AHT as more convenient than they had previously used; of them, in the stage 2 AH group – 47.8%, in the stage 3 AH group – 53.3%. Metabolic neutrality with regard to at least one indicator was observed in 100% of patients, with regard to 6 indicators – in 43.9% [33.9; 54.9]. For all 98 patients included in the analysis, changes in all SF-36 scales, except for physical functioning ($p=0.339$), were statistically significant ($p<0.05$). The effect of AHT on erectile function was rated as positive in 51.3% of men. Good tolerance data are consistent with the established drug safety profile.

Conclusion. In the VICTORY II study, high antihypertensive efficacy and an improvement in a set of indicators of optimal adherence to AHT by Vamloset® and Co-Vamloset within 16 weeks were proved in patients with stage 2–3 AH. Patient's high rating for quality improvement in the quality of life, safety of therapy and ease of use ensured optimal compliance of Vamloset® and Co-Vamloset therapy throughout the study.

Keywords: VICTORY II, Russian clinical study, adherence, arterial hypertension, fixed dose combinations, single pill combinations, valsartan, amlodipine, hydrochlorothiazide, Vamloset®, Co-Vamloset

В современных рекомендациях по ведению пациентов с артериальной гипертонией (АГ) подчеркивается ключевая роль повышенного артериального давления

(АД) в качестве модифицируемого фактора риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, развития почечной недостаточности [1–3]. По эпидемиологическим дан-

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»

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

ным от 2015–2016 гг. всего в мире около 1,39 млрд человек имели АГ с тенденцией повышения заболеваемости в регионах с низкими доходами [4, 5]. Согласно мировой статистике, АГ является основной причиной смертности и ассоциируется с 10,4 млн летальных случаев в год [6]. Выживаемость пациентов с АГ можно значительно улучшить при надежном контроле АД, который обеспечивает максимальное снижение риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, цереброваскулярных осложнений, хронической болезни почек [1–3]. В Европейских и Российских рекомендациях для всех категорий больных АГ установлен целевой уровень клинического АД <140/90 мм рт. ст. [1, 2]. В новейшем документе Международного общества по АГ (2020 г.) обозначены целевые значения снижения АД как минимум на 20/10 мм рт. ст. при контроле через 3 мес после начала антигипертензивной терапии (АГТ). У пациентов в возрасте <65 лет следует достигать значения 120/70 < АД < 130/80 мм рт. ст., в возрасте ≥65 лет – <140/90 мм рт. ст. при хорошей переносимости [3].

Доказано, что эффективность лечения АГ зависит не только от своевременной правильной диагностики и выбора оптимальной тактики лечения, но и от соблюдения больным предписанного режима терапии. Ассоциированные с АГ сердечно-сосудистые и цереброваскулярные осложнения, преждевременная инвалидизация и смертность больных могут быть обусловлены недостаточной приверженностью лечению антигипертензивными препаратами (АГП) и нестабильностью АД [2, 3]. Приверженность терапии АГТ определяется как степень, в которой поведение пациента, соблюдение диеты или выполнение мероприятий по изменению образа жизни, приему АГП соответствуют рекомендациям врача [3]. Несоблюдение режима приема лекарственных средств отмечается, по разным данным, у 10–80% пациентов с АГ и является одним из важнейших факторов субоптимального контроля АД [7–9].

Недостаточное соблюдение рекомендованной АГТ – это одна из причин недостижения оптимальных цифр АД и предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с АГ [10–13]. Изучена разная степень приверженности разным группам АГП, и сартаны показали наивысшую степень приверженности ввиду высокого профиля безопасности.

Пациенты с АГ, строго соблюдающие режим лечения, достигают более низких значений систолического (САД) и диастолического АД (ДАД). Повышенный уровень приверженности АГП (>80%) обеспечивает значимую экономическую выгоду за счет снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений и госпитализаций по причине их развития [9, 10, 14].

Проблема несоблюдения режима АГТ является многофакторной и включает комплекс причин, связанных с организацией системы здравоохранения, особенностями фармакологической терапии и течения заболевания, психологическим и социально-экономическим статусом пациентов с АГ [15].

Современные данные опыта более чем 50 стран показывают, что в среднем менее 50% взрослых с АГ бесперебойно обеспечены препаратами, снижающими АД [16, 17]. И это несмотря на то, что снижение САД на 20/10 мм рт. ст. ассоциируется с 50% снижением риска сердечно-сосудистых осложнений [18].

Приверженность АГТ является краеугольным камнем лекарственной терапии. Задачи лечения не будут решены, если пациент не принимает АГП. С позиции рекомендаций Международного общества по АГ 2020 г. научно обоснованный стандарт медицинской помощи («оптимальная помощь») включает оценку объективных косвенных (проверка аптечных записей, подсчет таблеток, электронные устройства контроля) и прямых критериев (указания о приеме АГП, лабораторный анализ для обнаружения лекарств в моче или крови). В стандарте обычной медицинской помощи для стран с дефицитом бюджета предпочтение отдается альтернативным методам оценки соблюдения режима АГТ [3]. Среди них – упрощение лекарственных режимов, снижение собственных затрат пациентов на лечение, самоконтроль АД, обеспечение препаратами надолго.

Эти подходы чрезвычайно важны в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Так, преимущества больших упаковок АГП с обеспечением пациента терапией на 3 мес сложно переоценить в период изоляции, особенно для маломобильных пациентов. В настоящее время доказано, что у больных COVID-19 терапию блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которые являются базисом современных схем АГТ, следует продолжить в обязательном порядке, учитывая положительные эффекты в сравнении с группой с отменой лечения [19].

Широкое внедрение в клиническую практику фиксированных комбинаций (ФК) с разными вариантами дозировок позволяет упростить терапию у лиц, получающих свободные комбинации, и повысить приверженность у пациентов с высоким риском, которые принимают несколько лекарственных средств для контроля АД [2, 3, 14]. Применение ФК АГП следует рассматривать в качестве наиболее важного инструмента улучшения результатов лечения [20]. Стратегии, способствующие повышению приверженности, закономерно приводят к улучшению контроля АД и реализации целей лечения.

Целью российского исследования VICTORY II была оценка эффективности и безопасности применения препаратов Вамлосет® (амлодипин/валсартан 5/80, 5/160, 10/160 мг) и Ко-Вамлосет (амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид – ГХТ 10/160/12,5, 10/160/25 мг) в достижении целевого уровня АД при АГ 2 и 3-й степени. В данной статье рассматриваются показатели, которые оказывают влияние на значимое улучшение качества жизни и приверженность пациентов указанной АГТ.

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., зав. 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; SPIN-код: 3910-6585

Галевич Альберт Сарварович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0002-4510-6197

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

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

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

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., Voino-Yasenski Krasnoyarsk State Medical University

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

Albert S. Galayevich – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University. ORCID: 0000-0002-4510-6197

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

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

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

Материал и методы

В российском многоцентровом открытом проспективном клиническом исследовании VICTORY II были установлены следующие критерии включения: мужчины и женщины в возрасте не менее 18 лет с эссенциальной АГ 2 или 3-й степени в соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению АГ 2013 г. и обновленным документом 2018 г. [2, 21]. При отсутствии предшествующей АГП офисное САД составляло ≥ 160 мм рт. ст. и/или офисное ДАД ≥ 100 мм рт. ст. Ранее леченные больные с АГ 2 или 3-й степени в результате моно- или двойной АГТ не достигали целевых значений офисного АД. Наличие АГ 2 или 3-й степени подтверждалось данными медицинских карт, эпикризов, другой медицинской документации. Критериями включения были также соблюдение адекватного метода контрацепции женщинами с сохраненной детородной функцией на протяжении всего исследования и наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения – противопоказания и состояния из раздела «с осторожностью», перечисленные в инструкциях по медицинскому применению препаратов Вамлосет® (амлодипин + валсартан) и Ко-Вамлосет (амлодипин + валсартан + ГХТ), неспособность пациента соблюдать требования протокола исследования и любые другие причины, по мнению врача-исследователя, препятствующие успешному участию пациента в исследовании.

Главными исследователями в 8 клинических центрах стали: координатор исследования, акад. РАН, проф. И.Е. Чазова (Москва); проф. Т.В. Мартынюк (Москва); проф. М.В. Архипов (Екатеринбург); проф. Ю.И. Гринштейн (Красноярск); проф. О.Д. Остроумова (Москва); проф. А.С. Галявич (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 период скрининга были включены 103 пациента, которые после подписания информированного согласия до визита 1 в случае наличия предшествующей АГТ продолжали прием препаратов (последний прием – не позднее чем за 24 ч до визита 1); табл. 1. Пациентам с САД > 160 мм рт. ст. и/или ДАД > 100 мм рт. ст. без предшествующей АГТ с симптомами повышенного АД с визита скрининга до визита 1 разрешалось назначение одного из короткодействующих АГП (каптоприл, нифедипин, моксонидин) с последним приемом вечером накануне визита 1. Рандомизация больных не проводилась. Вамлосет® (амлодипин/валсартан) в дозах 5/80, 5/160, 10/160 мг и Ко-Вамлосет (амлодипин/валсартан/ГХТ) в дозах 10/160/12,5, 10/160/25 мг назначались в активной фазе исследования 100 больным.

Пациенты с АГ 2 и 3-й степени составили две группы с разными схемами лечения (рис. 1, 2). Препарат Вамлосет® (амлодипин/валсартан 5/80 мг) назначался всем пациентам с АГ 2-й степени, Вамлосет® (амлодипин/валсартан 5/160 мг) – всем больным с АГ 3-й степени. Пациенты принимали препараты исследования ежедневно внутрь 1 раз в день в интервале с 7:00 до 11:00 независимо от приема пищи. В дни визитов в исследовательский центр пациенты принимали исследуемые АГП после измерения АД врачом-исследователем и коррекции лечения на основании анализа жалоб пациента, общего состояния и физикального осмотра, результатов измерения офисного АД, данных дневника самостоятельного контроля АД (см. табл. 1).

У всех пациентов длительность лечения составляла примерно 16 нед с посещением клинического центра каждые 4 нед (не менее 5 визитов) с возможным отклонением ± 2 дня от запланированных протоколом дней посещения центра. Целевые уровни офисного АД для пациентов без сахарного

диабета (СД): САД ≤ 139 мм рт. ст., ДАД ≤ 89 мм рт. ст.; для пациентов с СД: САД ≤ 139 мм рт. ст., ДАД ≤ 84 мм рт. ст. [2].

Первичными параметрами эффективности терапии были процент пациентов, достигших целевого уровня офисного АД через 16 нед терапии (снижение САД/ДАД по крайней мере до 139/89 мм рт. ст. или как минимум до 139/84 мм рт. ст. у пациентов с СД) и достижение общей клинической эффективности, которая оценивалась в финале исследования в зависимости от достигнутого офисного АД, наличия и тяжести нежелательных явлений (НЯ):

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

При изучении вторичных параметров эффективности оценивались метаболическая нейтральность исследуемых АГП (уровни глюкозы, мочевой кислоты, липидный профиль); эректильная функция у мужчин; качество жизни по сравнению с исходными данными (по результатам анкет оценки качества жизни SF-36).

Оценивался процент пациентов, которые считали исследуемую терапию более удобной по сравнению с предыдущей АГТ по результатам заполнения визуальных аналоговых шкал – ВАШ (третичный параметр эффективности).

Параметры безопасности включали общую частоту НЯ, связанных с применением АГП, в частности частоту развития ортостатической гипотензии (снижение САД ≥ 20 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 10 мм рт. ст. при перемене положения тела – сидя, стоя, – сохраняющееся в течение 3 мин после подъема); частоту НЯ разных типов; частоту случаев досрочного выбывания пациентов по причине безопасности лечения.

Статистические методы. Для количественных переменных представлены: число валидных наблюдений, средние значения, стандартные отклонения (СО), медиана, стандартная ошибка среднего, минимальные и максимальные значения; для категориальных (качественных) переменных – число и процент пациентов. Для среднего изменения САД и ДАД рассчитан 95% доверительный интервал (ДИ) для каждого показателя (САД и ДАД), а также 97,5% ДИ для каждого показателя, чтобы гарантировать совместную валидность. В случае значительного отклонения распределения изменений от нормального закона дополнительно применялся непараметрический парный критерий знаковых рангов Уилкоксона. Для показателей, представляющих собой доли, результат представлен с двусторонним 95% ДИ Клоппера–Пирсона. Статистиче-

Таблица 1. Схема визитов исследования и процедур
Table 1. Scheme of study visits and procedures

Визиты	Скрининг ²	Визит 1 ²	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5 (а) 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 ВАШ 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

Примечание. Биохимический анализ крови: глюкоза, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, γ -глутамилтранспептидаза, билирубин, креатинин, калий, натрий, кальций, магний, хлор, липидный профиль (триглицериды, ХС общий, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП), мочевая кислота.

¹Визит 5 (а) – 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 not more than in 6 months prior to the study entrance.

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

Таблица 2. Характеристика пациентов*
Table 2. 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 3. Предшествующая гипотензивная терапия
Table 3. 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).

3-й степени соответственно. Наиболее часто предшествующая АГТ ФК включала ИАПФ и диуретики (17 и 11,1%) и БРА в сочетании с диуретиками (12,8 и 13,9%); см. табл. 3.

В исследовании VICTORY II пациентам назначались ФК АГП, включавшие амлодипин (блокатор медленных кальциевых каналов), валсартан (БРА) и ГХТ (тиазидный диуретик). Очевидным преимуществом ФК АГП является улучшение результатов лечения за счет применения лекарственных средств с дополняющими синергичными механизмами гипотензивного действия с улучшением профиля переносимости, упрощения схемы лечения и снижения риска ухудшения результатов АГТ при пропуске очередной дозы [1, 2, 21]. Амлодипин обладает более высокой избирательностью в отношении сосудов, более медленным и постепенным началом действия, большей длительностью действия и низкой рефлекторной симпатической активацией [22, 23]. Валсартан как высокоселективный БРА не обладает свойствами агониста, помимо антигипертензивного эффекта оказывает кардиопротективное действие – уменьшение гипертрофии и фиброза миокарда, улучшение гемодинамики и функции сердца, предотвращает возникновение отека, часто встречающегося на монотерапии амлодипином [24, 25]. Диуретики обладают способностью усиливать антигипертензивное действие других АГП, приводящих к задержке натрия и воды, нивелируя их побоч-

ные эффекты. ГХТ – тиазидный диуретик, который реализует эффект за счет ингибирования реабсорбции натрия и хлоридов в дистальных отделах собирательных канальцев почек [2, 25].

В популяции РР целевого уровня офисного АД через 16 нед достигли 90,0% (95% ДИ 81,2–95,6) больных. Достижение общей клинической эффективности наблюдалось у 98,8% (95% ДИ 93,2–100,0) пациентов (табл. 4, 5).

Алгоритм АГТ в исследовании VICTORY II полностью соответствует схеме лечения АГ согласно современным рекомендациям: в качестве стартовой комбинации рассматривается БРА или ИАПФ в сочетании с блокатором кальциевых каналов (БКК) или диуретиком, предлагается или возможность использования более высоких дозировок в комбинации, или сразу переход на тройную АГТ. Эти подходы помогают обеспечить достижение целевого АД в течение 3 мес лечения с шагом титрации дозы около 4 нед [1, 2]. Такие интервалы были выбраны между визитами в исследовании VICTORY II.

В общей группе исследования при применении стартовой дозы препарата Вамлосет® 5/80 мг отмечалась наибольшая длительность применения 75,9±39,9 дня (табл. 6). Ко-Вамлосет – комбинация 3 АГП с дополняющими друг друга механизмами контроля АД – приводит к более выраженному снижению АД по сравнению с динамикой, достигнутой при

назначении отдельных препаратов в комбинации [26]. Ко-Вамлосет в дозах 10/160/12,5 мг и 10/160/25 мг пациенты получали в течение $40,0 \pm 14,6$ и $28,7 \pm 1,5$ дня соответственно.

С позиции международных рекомендаций по АГ 2020 г. монотерапия должна рассматриваться исключительно у пациентов с АГ 1-й степени с низким риском, у пожилых (>80 лет) или ослабленных пациентов, если АД не контролируется через 3–6 мес после изменения образа жизни. Подчеркивается необходимость предпочитать упрощенный режим лечения с однократным ежедневным приемом ФК. В качестве стартовой терапии рекомендуется двойная комбинация низких доз препарата (ИАПФ или БРА + дигидропиридиновый БКК) [3].

Группа пациентов с АГ 2-й степени ($n=60$) в течение $75,9 \pm 39,9$ дня получала Вамлосет® 5/80 мг, далее в течение $53,8 \pm 28,1$ и $39,5 \pm 19,5$ дня Вамлосет® 5/160 и 10/160 мг соответственно. Ко-Вамлосет 10/160/12,5 мг назначался в течение $29,0 \pm 1,4$ дня. Потребности в назначении препарата Ко-Вамлосет 10/160/25 мг не отмечалось. В группе с АГ 3-й степени ($n=40$) стартовая терапия Вамлосетом 5/160 мг проводилась на протяжении $71,3 \pm 41,2$ дня. Вамлосет® 10/160 мг назначался в течение $54,3 \pm 26,5$ дня. Длительность лечения Ко-Вамлосетом 10/160/12,5 мг в этой группе была наиболее длительной – $42,8 \pm 14,9$ дня. Ко-Вамлосет 10/160/25 мг назначался в течение $28,7 \pm 1,5$ дня (см. табл. 6).

Все режимы терапии характеризовались высокой комплаентностью пациентов лечению. Хорошо известно, что приверженность напрямую зависит от количества принимаемых препаратов. В крупном исследовании 7181 пациента с АГ заполняли опросники о влиянии числа таблеток на лечение [27]. Мнение больных по данным анкетирования однозначно: значительное количество таблеток является значительной нагрузкой. 60% больных абсолютно согласны с этим утверждением при указании числа таблеток более 6, 49% – 4–6 таблеток, 27% – до 3 таблетированных препаратов. Около 50% больных готовы самостоятельно покупать лекарства, если это приведет к уменьшению числа таблеток вдвое.

Препараты Вамлосет® и Ко-Вамлосет, использовавшиеся в исследовании VICTORY II, имеют такие важные преимущества, как удобство лечения (прием однократно в день, уменьшение количества таблеток), улучшение переносимости терапии (низкое число побочных эффектов), удобство, возможность длительного лечения (в настоящий момент существуют фасовки не только №30, но и №90, следовательно, в год пациенту требуется всего 4 упаковки [26]).

Удобство терапии – важный аспект увеличения приверженности лечению. Данный параметр оценивался и в исследовании VICTORY II. По результатам ВАШ по оценке удобства проводимой АГТ, которые заполнялись пациентами, оценивалась доля пациентов, отметивших исследуемую терапию как более удобную по сравнению с предыдущей АГТ (FAS, LOCF). На визите 1 пациенты, ранее получавшие АГТ, заполняли ВАШ по оценке удобства проводимой до включения в исследование АГТ. На визите 5 данная ВАШ заполнялась повторно. ВАШ представляет собой горизонтальный отрезок длиной 100 мм. Левая крайняя точка отрезка соответствует наименьшему удобству терапии, правая – наибольшему удобству терапии [28]. Заключение о том, что текущая АГТ является более удобной, делалось в том случае, если через 16 нед лечения результат по ВАШ увеличился не менее чем на 20 мм по сравнению с исходным.

В общей группе 50% больных оценили АГТ исследования как более удобную в сравнении с предшествующей, в груп-

Таблица 4. Анализ первичного показателя эффективности (популяция PP)
Table 4. Analysis of the primary performance indicator (Per Protocol – PP population)

Показатель	Группа с АГ 2-й степени (n=48)	Группа с АГ 3-й степени (n=32)	Все больные (n=80)
Доля пациентов, достигших целевого уровня офисного АД через 16 нед терапии	93,8%	84,4%	90,0%
Достижение общей клинической эффективности	97,9% (95% ДИ 88,9–99,9)	100,0% (95% ДИ 89,1–100,0)	98,8% (95% ДИ 93,2–100,0)

Таблица 5. Достижение общей клинической эффективности*
Table 5. Overall clinical effectiveness achievement*

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

*Популяция PP.

*Population PP.

Таблица 6. Прием препаратов и комплаентность по препаратам исследования*
Table 6. Medications use and patients compliance to study medications*

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

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

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

*Популяция безопасности.

*Safety population.

пе АГ 2-й степени – 22 (47,8%) пациента, в группе АГ 3-й степени – 16 (53,3%). Среди факторов, указывающих на удобство АГТ по оценке пациентов, была отмечена положительная динамика для следующих: возможность вести привычный образ жизни, количество одновременно принимаемых таблеток, кратность приема, эффективность терапии (табл. 7).

На приверженность косвенно влияет способность препарата сохранять нейтральность в отношении основных биохимических параметров. У пациентов в исследовании VICTORY II на визитах 1 и 5 оценивался биохимический анализ крови (табл. 8). Для анализа метаболической нейтральности (глюкоза, мочевиная кислота, липидный профиль (триглицериды, холестерин – ХС общий, ХС липопротеидов

Таблица 7. Факторы удобства текущей терапии с позиции пациентов (FAS, LOCF)**Table 7. Convenience factors of current therapy from the point of view of patients (FAS, LOCF)**

Показатель	Группа АГ 2-й степени (n=60), абс. (%)		Группа АГ 3-й степени (n=40), абс. (%)		Все больные (n=100), абс. (%)	
	Визит 1/ 1-я неделя исследования/ день 1 (n=46)	Визит 5/ 17-я неделя исследования/ визит 4 + 28±2 дня (n=60)	Визит 1/ 1-я неделя исследования/ день 1 (n=31)	Визит 5/ 17-я неделя исследования/ визит 4 + 28±2 дня (n=38)	Визит 1/ 1-я неделя исследования/ день 1 (n=77)	Визит 5/ 17-я неделя исследования/ визит 4 + 28±2 дня (n=98)
Возможность вести привычный образ жизни	21 (45,6)	30 (50)	17 (54,8)	22 (57,9)	38 (49,4)	52 (53,1)
Количество одновременно принимаемых таблеток	18 (39,1)	37 (61,7)	15 (48,4)	28 (73,7)	33(42,9)	65(66,3)
Кратность приема	27 (58,7)	44 (73,3)	16 (51,6)	33 (86,8)	44 (57,1)	77 (78,6)
Эффективность терапии	29 (63)	37 (61,7)	19 (61,3)	27 (71,1)	48 (62,3)	64 (65,3)

Таблица 8. Динамика показателей биохимического анализа крови (популяция FAS, LOCF)**Table 8. Indicators dynamics of biochemical blood analysis (FAS, LOCF population)**

Показатель	Группа АГ 2-й степени		Группа 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)
Глюкоза, ммоль/л	5,46±1,3	5,57±1,2	5,61±1,2	5,56±1,3	5,52±1,3	5,56±1,2
Мочевая кислота,	328,5±86,1	328,9±66,7	322,9±83,1	336,5±97,7	326,2±84,5	331,9±79,7
ХС общий, ммоль/л	5,6±1,1	5,4±1,1	5,5±1,0	5,4±1,3	5,6±1,1	5,4±1,2
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5±1,2	3,4±0,9	3,2±0,9	3,2±0,7	3,3±1,1	3,3±0,9
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,5	1,5±0,4	1,5±0,5	1,5±0,5	1,5±0,5	1,5±0,5
Триглицериды, ммоль/л	1,6±1,1	1,6±0,8	1,8±0,9	1,9±2,0	1,7±1,1	1,7±1,4
Калий, ммоль/л	4,4±0,5	4,5±0,5	4,4±0,5	4,4±0,4	4,4±0,5	4,5±0,5
Креатинин, мкмоль/л	79,8±13,6	82,7±16,4	79,9±16,9	83,6±14,6	79,9±14,9	83,0±15,7
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	23,9±8,9	25,9±19,9	26,9±17,9	27,8±22,9	25,0±13,3	26,6±21,0
Аспаратаминотрансфераза, ЕД/л	23,3±9,3	25,2±11,9	24,4±14,3	27,0±17,4	23,8±11,5	25,9±14,3

Таблица 9. Доли пациентов с метаболической нейтральностью по результатам биохимического анализа крови (популяция FAS, LOCF). Оценивался параметр в зависимости от показателей нормы.**Table 9. Patients proportion with metabolic neutrality according to the results of a biochemical blood test (FAS, LOCF population)**

Показатель	Больные (95% ДИ)
Глюкоза	90,7% (83,1–95,7)
Мочевая кислота	88,0% (79,6–93,9)
ХС общий	79,6% (70,3–87,1)
ХС ЛПНП	81,1% (71,7–88,4)
ХС ЛПВП	90,4% (82,6–95,5)
Триглицериды	83,3% (74,4–90,2)

низкой плотности – ЛПНП, ХС липопротеидов высокой плотности – ЛПВП) использовались нормы, принятые для этих лабораторных показателей. Доли пациентов с метаболической нейтральностью (для каждого показателя и всех показателей суммарно) представлены в табл. 9.

Метаболическая нейтральность в отношении хотя бы одного анализируемого показателя наблюдалась у всех 90 (100%) пациентов, имеющих исходные данные и данные визита 5 для всех анализируемых показателей. Метаболическая нейтральность в отношении всех 6 показателей отмечалась у 43,9% пациентов с 95% ДИ 33,9–54,9, что пол-

ностью соответствует профилю переносимости, ранее установленному для препаратов исследования [26].

Залогом высокой приверженности АГТ является в том числе достижение пациентами оптимального качества жизни на фоне принимаемой терапии. В данном исследовании для оценки качества жизни на визитах 1 и 5 пациенты заполняли анкеты оценки качества жизни SF-36, которые включают 36 вопросов, что позволяет получить представление о качестве жизни по 8 шкалам:

1. Физическое функционирование (PF) – отражает степень, в которой здоровье лимитирует выполнение физиче-

Таблица 10. Данные анализа анкет оценки качества жизни SF-36 (популяция FAS, LOCF)
Table 10. Data from the analysis of SF-36 quality of life assessment questionnaires (FAS, LOCF population)

Показатель	Группа АГ 2-й степени		Группа АГ 3-й степени		Всего	
	Визит 1/ 1-я неделя исследования/ день 1 (n=60)	Визит 5/ 17-я неделя исследования/ визит 4 + 28±2 дня (n=60)	Визит 1/ 1-я неделя исследования/ день 1 (n=38)	Визит 5/ 17-я неделя исследования/ визит 4 + 28±2 дня (n=38)	Визит 1/ 1-я неделя исследования/ день 1 (n=98)	Визит 5/ 17-я неделя исследования/ визит 4 + 28±2 дня (n=98)
Боль (BP)	75,3±24,3	84,6±20,9***	77,8±25,9	85,5±21,4**	76,3±24,9	85,0±20,9*
Жизнеспособность (VT)	59,0±19,7	64,8±15,8**	59,0±20,6	66,2±16,9**	59,0±19,9	65,4±16,2***
Общее здоровье (GH)	58,8±15,0	63,2±16,6*	58,9±17,9	66,5±14,7**	58,8±16,1	64,4±15,9***
Психологическое здоровье (MH)	65,1±17,7	71,2±14,6**	67,1±20,4	71,5±15,5	65,9±18,8	71,3±14,9***
Рольное функционирование (RP)	65,4±37,9	73,8±35,5	63,5±43,6	75,7±38,8*	64,7±40,1	74,5±36,6**
Социальное функционирование (SF)	71,8±22,3	82,2±19,9***	75,7±22,3	84,7±20,1**	73,4±22,3	83,1±19,9***
Физическое функционирование (PF)	75,3±17,9	78,2±20,9	74,2±24,9	73,0±27,8	74,9±20,9	76,2±23,8
Эмоциональное функционирование (RE)	64,3±40,2	78,2±31,9**	67,4±40,1	77,1±33,1	65,5±40,0	77,7±32,2***

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – по сравнению с визитом 1.

Таблица 11. Общий балл при оценке эректильной функции и доля мужчин, для которых определено положительное влияние исследуемой терапии на эректильную функцию по результатам заполнения пациентами опросников МИЭФ-5 (мужчины в популяции FAS, LOCF)

Table 11. Total score in the assessment of erectile function and for men who were determined to have a positive effect of the studied therapy on erectile function (based on the results of filling out ICEF-5 questionnaires by patients); men in the FAS, LOCF population

Показатель	Группа АГ 2-й степени		Группа АГ 3-й степени		Всего	
	Скрининг/ не более чем за 3 дня до визита 1 (n=22)	Визит 5/ 17-я неделя исследования (n=22)	Скрининг/ не более чем за 3 дня до визита 1 (n=19)	Визит 5/ 17-я неделя исследования (n=17)	Скрининг/ не более чем за 3 дня до визита 1 (n=41)	Визит 5/ 17-я неделя исследования (n=39)
Оценка эректильной функции, общий балл (95% ДИ)	20,0 (19,2–21,5)	21,5 (19,5–22,2)	22,0 (18,6–22,3)	21,0 (18,6–22,4)	21,0 (19,4–21,4)	21,0 (19,6–21,8)
Доля мужчин с положительным влиянием АГТ на эректильную функцию		13 (59,1%)		7 (41,2%)		20 (51,3%)

Примечание. 0,048* – критерий знаковых рангов Уилкоксона. Проценты рассчитаны от числа пациентов, у которых были данные для оценки показателя (валидный %), результат, полученный в конце исследования, превышает исходный результат, полученный в начале исследования, или если в начале и в конце исследования результат максимальный (25 баллов).

Note. 0,048* – Wilcoxon signed-rank test. The percentages are calculated from the number of patients who had data to assess the indicator (valid%), the result obtained at the end of the study exceeds the baseline result obtained at the beginning of the study, or if the result is maximum at the beginning and at the end of the study (25 scores).

ских нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.).

2. Рольное функционирование (RP) – влияние физического состояния на рольное функционирование (работу, выполнение повседневной деятельности).

3. Боль (BP) – интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома.

4. Общее здоровье (GH) – оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения.

5. Жизнеспособность (VT) – подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным.

6. Социальное функционирование (SF) – степень, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение).

7. Эмоциональное функционирование (RE) – влияние эмоционального состояния на рольное функционирование, предполагает оценку степени, в которой эмоциональное со-

стояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая увеличение затрат времени, уменьшение объема выполненной работы, снижение качества ее выполнения и т.п.).

8. Психологическое здоровье (MH) – самооценка психического здоровья, характеризует настроение (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций).

Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 баллов соответствует статусу полного здоровья. Изучался процент пациентов, у которых на фоне приема исследуемых препаратов улучшились результаты заполнения пациентами анкет оценки качества жизни SF-36. В табл. 10 представлены динамика средних оценок по шкалам, а также соответствующие средние изменения по сравнению с исходными значениями с двусторонними 95% ДИ. Для всех 98 пациентов, включенных в анализ, изменения по всем шкалам, кроме PF ($p=0,339$, критерий Стьюдента), оказались статистически значимыми ($p < 0,05$, критерий Стьюдента).

Для мужчин с АГ важным фактором успешного лечения АГ при оптимальной приверженности АГТ является положительное или нейтральное влияние на эректильную функцию. Мужчины, принимавшие участие в исследовании, на визитах 1 и 5 заполняли опросник «Международный индекс эректильной функции» (МИЭФ-5), который адаптирован из валидированного опросника The PEF-5 questionnaire и содержит 5 вопросов с 5 возможными вариантами ответов. Для каждого вопроса пациент должен отметить только один ответ, который наиболее верно отражает его ситуацию за последние 16 нед. Номер ответа соответствует количеству баллов за данный ответ (от 1 до 5). Результат оценки определяется путем подсчета общего количества баллов (сложения всех отмеченных номеров ответов) [28]. Исследуемая терапия оказывает положительное влияние на эректильную функцию, если результат, полученный в конце исследования, превышает исходный результат или если в начале и в конце исследования результат максимальный (25 баллов).

В табл. 11 представлены динамика средних оценок общего балла на визитах, а также среднее изменение по сравнению с исходными значениями с двусторонним 95% ДИ. Для всех включенных в анализ 39 пациентов внутригрупповое изменение показателя (улучшение) оказалось статистически значимым ($p=0,048$). Процент мужчин, для которых определено положительное влияние исследуемой терапии на эректильную функцию, составил 51,3% (20 из 39 пациентов).

Указанные положительные эффекты терапии на эректильную функцию можно связать с применением БРА валсартана. Так, в исследовании VICTORY терапия Вальсакором и Вальсакором Н ранее доказала положительное влияние на эректильную функцию: среднее увеличение значений эректильной функции составило $0,84 \pm 2,45$ и было статистически значимым ($p < 0,0001$) [29].

В задачи исследования VICTORY II входила оценка переносимости проводимой АГТ препаратами Вамлосет® и Ко-Вамлосет. При оценке переносимости терапии в популяции безопасности: только 6 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.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что терапия исследуемыми препаратами хорошо переносилась пациентами. Большинство зарегистрированных НЯ классифицированы как легкой степени тяжести.

Заключение

- Дизайн российского исследования VICTORY II полностью соответствует принципам стратегии одной таблетки у больных АГ 2–3-й степени, которые прописаны в современных рекомендациях по АГ для широкого использования в клинической практике и с целью достижения оптимального контроля АД. Назначение ФК Вамлосет® (амлодипин/валсартан 5/80, 5/160 мг) на старте терапии с пошаговой титрацией доз АГП с дальнейшим при необходимости усилением на препарате Ко-Вамлосет обеспечивает достоверное снижение АД, в том числе у ранее принимавших АГТ больных.
- Большинство пациентов в исследовании, особенно с АГ 3-й степени, оценили проводимую терапию как более удобную по сравнению с предшествующей.
- На фоне приема исследуемых препаратов у пациентов улучшились показатели качества жизни (SF-36). Для всех включенных в анализ, изменения по всем шкалам, кроме PF, оказались статистически значимыми.
- Дополнительным преимуществом для пациентов-мужчин стало улучшение параметров, связанных с эректильной функцией. Для всех включенных в анализ пациентов-мужчин ($n=39$) внутригрупповое изменение показателя (улучшение) оказалось статистически значимым ($p < 0,05$); 51,3% мужчин отметили положительное влияние исследуемой терапии на эректильную функцию.
- По результатам оценки влияния АГТ на метаболические параметры (глюкоза, мочевая кислота, ХС общий, ХС ЛПНП) можно сделать вывод о метаболической нейтральности исследуемой терапии.

Таким образом, комплекс полученных данных позволяет сделать вывод о том, что результаты российского исследования VICTORY II демонстрируют практический подход к терапии пациентов с АГ 2–3-й степени с учетом оптимальной эффективности и высокой приверженности пациентов лечению препаратами Вамлосет® и Ко-Вамлосет производства ООО «КРКА-РУС». Применение указанной стратегии лечения помимо эффективного контроля АД и дополнительной органопroteкции обеспечивает высокую приверженность терапии за счет простоты лекарственного режима, хорошей переносимости (общая безопасность, метаболическая нейтральность) и улучшения качества жизни пациентов.

Литература/References

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31 [Chazova IE, Zhernakova YuV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019; 16 (1): 6–31 (in Russian)].
2. 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.
3. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension 2020; 75: 1334–57.
4. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. Circulation 2016; 134: 441–50.
5. Non-Communicable Disease Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. Lancet 2017; 389: 37–55.
6. Global Burden of Disease Risk Factor Collaborators. Global, regional and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2018; 392: 1923–94.
7. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. J Hypertens 2011; 29: 610–8.
8. Tomaszewski M, White C, Patel P, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. Heart 2014; 100: 855–86.
9. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. Circulation 2009; 120: 1598–605.
10. Gupta P, Patel P, Strauch B, et al. Risk factors for nonadherence to antihypertensive treatment. Hypertension 2017; 69: 1113–20.
11. Wei FF, Zhang ZY, Huang QF, Staessen JA. Diagnosis and management of resistant hypertension: state of the art. Nat Rev Nephrol 2018; 14: 428–41.
12. Gupta P, Patel P, Horne R, et al. How to screen for non-adherence to antihypertensive therapy. Curr Hypertens Rep 2016; 18: 89.
13. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, et al. Nonadherence to antihypertensive drugs: a systematic review and meta-analysis. Medicine 2017; 96: e5641.
14. Чукаева И.И. Комплаентность и возможности полнородовых комбинированных гипотензивных препаратов. Артериальная гипертензия. 2012; 18 (1): 46–51 [Chukaeva II. Komplaientnost' i vozmozhnosti polnodozovykh kombinirovannykh gipotenzivnykh preparatov. Arterial'naia gipertenzia. 2012; 18 (1): 46–51 (in Russian)].
15. Hill M, Houston N. Adherence to antihypertensive therapy. 2007; p. 390–2.
16. Geldsetzer P, Manne-Goehler J, Marcus ME, et al. The state of hypertension care in 44 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative individual-level data from 1.1 million adults. Lancet 2019; 394: 652–62.

17. Non-communicable Disease Risk Factor Collaboration . Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet* 2019; 394: 639–51.
18. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
19. Mancia G. COVID-19, hypertension, and RAAS blockers: the BRACE-CORONA trial. *Cardiovasc Res* 2020; 116 (14): e198–e199.
20. Jin J, Sklar GE, Oh VMS et al. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4 (1): 269–86.
21. Рекомендации ESH/ESC 2013 г. по лечению артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2013; 10 (4): 5–27 [2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2013; 10 (4): 5–27 (in Russian)].
22. 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 Hypertension*. 2011; 29: 1649–59.
23. 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): 80–9 [Chazova IE, Martynyuk TV, 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): 80–9 (in Russian)].
24. 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.
25. 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-й степени по результатам международного клинического исследования VICTORY. Системные гипертензии. 2018; 15 (2): 6–13 [Chazova IE, Martynyuk TV, Accetto R, et al. The influence of antihypertensive therapy with valsartan and fixed combination with hydrochlorothiazide use on pulse-wave velocity and central arterial pressure in patients with arterial hypertension of 1–2 grades in international VICTORY clinical trial. *Systemic Hypertension*. 2018; 15 (2): 6–13 (in Russian)].
26. 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 IE, Martynyuk TV, Rodnenkov OV, et al. First results of Russian multicenter prospective clinical study VICTORY II: Vamloset® and Co-Vamloset effectiveness and safety in patients with stage 2 and 3 arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2020; 17 (2): 36–47 (in Russian)].
27. Hagendorff A, Freytag S, Müller A, et al. Pill Burden in Hypertensive Patients Treated with Single-Pill Combination Therapy – An Observational Study. *Adv Ther* 2013; 30 (4): 406–19.
28. Отчет о клиническом исследовании «Эффективность и безопасность препаратов Вамлосет® (амлодипин/валсартан, 5/80 мг, 5/160 мг, 10/160 мг), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, производства ООО «КРКА-РУС», Россия и Ко-Вамлосет (амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид, 10/160/12,5 мг, 10/160/25 мг), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, производства ООО «КРКА-РУС», Россия» у пациентов с АГ 2-й и 3-й степени. Финальный отчет. ООО «КРКА-РУС», 2019 [Otchet o klinicheskom issledovanii "Effektivnost' i bezopasnost' preparatov Vamloset® (amlodipin/valsartan, 5/80 mg, 5/160 mg, 10/160 mg), tabletki, pokrytye plenochnoi obolochkoi, proizvodstva ООО "KRKA-RUS", Rossiia i Co-Vamloset (amlodipin/valsartan/gidrokhlortiazid, 10/160/12.5 mg, 10/160/25 mg), tabletki, pokrytye plenochnoi obolochkoi, proizvodstva ООО "KRKA-RUS", Rossiia" u patsientov s AG 2-i i 3-i stepeni. Final'nyi otchet. ООО "KRKA-RUS", 2019 (in Russian)].
29. Accetto R, Chazova I, Sirenko Y, et al. The results of the international study "VICTORY". Presented at XVIII Ukrainian National Congress of Cardiology by Sirenko M, Radchenko G on behalf of investigators. 23–25.09.2015, Kiev, Ukraine.
30. 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.

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2021



OMNIDOCTOR.RU