

**ТелмисартАн для Инициации и продолжения
аНтигипертензивной терАпии: кросс-секторальное
фармакоэпидемиологическое и проспективное
наблюдательное исследование в России**

КРАТКОЕ ОБОЗНАЧЕНИЕ: <<ТАЙНА>>

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КООРДИНАТОР д.м.н., проф. **Остроумова Ольга Дмитриевна**

ИССЛЕДУЕМЫЙ ПРЕПАРАТ И ДОЗЫ

Телмисартан, применяемый в
монотерапии и в комбинации с
гидрохлоротиазидом или с
амлодипином в дозировках и режиме
дозирования согласно требованиям
зарегистрированных ИМП

ФАЗА

Наблюдательная программа / Исследование
реальной клинической практики (IV фаза)

ПОКАЗАНИЕ

Артериальная гипертензия
(Коды по МКБ-10: I10)

СПОНСОР

ООО «Др. Редди'с Лабораторис»

ВЕРСИЯ И ДАТА СОСТАВЛЕНИЯ ПРОТОКОЛА 21.12.2017

Содержание

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
КРАТКИЙ ОБЗОР ПРОТОКОЛА	6
1. ВВЕДЕНИЕ	10
2. ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ	14
3. МЕТОДОЛОГИЯ.....	15
3.1 Краткий обзор дизайна исследования	15
3.2 Исследовательские центры	19
3.3 Популяция исследования	19
3.3.1 Критерии включения	19
3.3.2 Критерии не включения/исключения	20
3.4 Продолжительность исследования.....	21
4. ОЦЕНИВАЕМЫЕ ПАРАМЕТРЫ	21
4.1 Характеристика исследованной популяции пациентов	23
4.2 Оценка эффективности лечения	23
4.3 Оценка переносимости лечения	24
4.4. Оценка приверженности пациентов лечению	25
4.5 Оценка качества жизни и удовлетворенности пациентов лечением	25
4.6 Оценка фармакоэпидемиологических параметров	25
5. ПРОЦЕДУРЫ В РАМКАХ ИССЛЕДОВАНИЯ	26
5.1 Экспертный совет организации/Этический комитет	26
5.2 Мероприятия в рамках исходного визита в лечебное учреждение (1-й визит; 1-й день).....	26
5.3 Мероприятия в рамках 2-ого визита в лечебное учреждение (2-й визит; день 28±2)	27
5.4 Мероприятия в рамках 3-его визита в лечебное учреждение (3-й визит; 8 неделя, день 56±3).....	28
5.5 Мероприятия в рамках завершающего 4-ого визита в лечебное учреждение (4-й визит; 12 неделя, день 84±3).....	30
5.6 Исключение участника из исследования.....	31
5.7 Защита персональных данных.....	31
6. СООБЩЕНИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ ПРОЦЕДУРЫ.....	32

6.1	Определение нежелательного явления	32
6.2	Определение серьезного нежелательного явления	33
6.3	Прочая значимая информация по безопасности	33
6.4	Оценка причинно-следственной связи	34
6.5	Сообщения о нежелательных явлениях	35
7.	СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ	37
7.1	Статистические методы	37
7.1.1.	Оценка фармакоэпидемиологических параметров	39
7.1.2	Анализ эффективности лечения	39
7.1.3	Анализ переносимости лечения	40
7.1.4	Анализ приверженности пациентов лечению	41
7.1.5	Анализ качества жизни и удовлетворенности пациентов лечением	41
7.2.	Расчет размера выборки и статистической мощности	42
8.	РЕГУЛЯТОРНО-ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ	43
8.1	Конфиденциальность	43
8.1.1	Конфиденциальность данных	43
8.1.2	Конфиденциальность документации участников исследования	43
8.1.3	Конфиденциальность информации об исследователе	44
8.2	Соблюдение правовых норм, проведение аудитов	45
8.3	Контроль качества	47
8.3.1	Контроль качества данных	48
8.4	Хранение документации	48
9.	ПУБЛИКАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	49
10.	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	51
11.	ПОДПИСИ	53
12.	ПРИЛОЖЕНИЯ	54
	Приложение 1. Индекс влияния головной боли (пример бланка)	54
	Приложение 2. Опросник для оценки степени удовлетворенности лечением (пример бланка)	56
	Приложение 3. Европейский опросник оценки качества жизни (EQ-5D) (пример бланка)	57
	Приложение 4. Европейская модель SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)	59

Список сокращений

Аббревиатура	Значение
АГ	Артериальная гипертензия
АД	Артериальное давление
АПФ	Ангиотензин-превращающий фермент
БРА	Блокатор рецепторов ангиотензина-II
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГИ	Главный исследователь
ДАД	Диастолическое артериальное давление
ИМП	Инструкция по медицинскому применению
ИМТ	Индекс массы тела
МКБ-10	Международная классификация болезней десятого пересмотра
МНН	Международное непатентованное наименование
НЯ	Нежелательное явление
ООБЛП	Обновляемый отчет по безопасности лекарственного препарата
ПООБЛП	Периодически обновляемый отчет по безопасности лекарственного препарата
САД	Систолическое артериальное давление
СНЯ	Серьезное нежелательное явление
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания
РААС	Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
ФИО	Фамилия имя отчество
ФН	Фармаконадзор
эИРК	Электронная индивидуальная регистрационная карта
ЭСО/НЭК	Экспертный совет организации / Независимый этический комитет
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire

GCP	Good Clinical Practice
GEP	Good Epidemiology Practice
FAS	Full analysis set
PP	Per Protocol
PPARgamma	Гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
TS	Treated set

КРАТКИЙ ОБЗОР ПРОТОКОЛА

Название	ТелмисартАн для Инициации и продолжения аНтигипертензивной терАпии: кросс-секторальное фармакоэпидемиологическое и проспективное наблюдательное исследование в России
Обоснование проведения исследования	Согласно данным современных стандартов лечения артериальной гипертензии утверждается, что препараты фармакологических групп диуретиков, бета-блокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермент (ингибиторы АПФ) и блокаторов ангиотензиновых рецепторов применимы для введения и поддержания антигипертензивной терапии как в виде монотерапии, так и при сочетанном применении указанных препаратов в комбинации. Данные, полученные от 2200 пациентов, начавших лечение артериальной гипертензии с применением телмисартана в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином, соответственно, в терапевтически рекомендованном диапазоне доз и режимах дозирования (согласно требованиям зарегистрированных Инструкций по медицинскому применению препаратов) в течение 12 недель (3 месяца), будут использованы для изучения эффективности и безопасности применения телмисартана, назначаемого в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином, соответственно, в условиях рутинной клинической практики.
Цели исследования	Целью этой наблюдательной программы является оценка эффективности и безопасности препарата телмисартана, применяемого в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином, соответственно, в рутинной клинической практике у пациентов с диагностированной артериальной гипертензией, не достигших целевых уровней артериального давления. Первичная фармакоэпидемиологическая цель программы: Анализ демографических данных, образа жизни и клинических характеристик (включая ИМТ, статус курения, потребление алкоголя, сидячий образ жизни, оценку SCORE, предшествующую фармакотерапию и т.д.) в исследуемой популяции пациентов. Первичная цель наблюдательного исследования: Оценка эффективности терапии телмисартаном в виде монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином, соответственно, в течение 12 недель у пациентов с диагностированной артериальной гипертензией (АГ) и не достигших целевых показателей АД или не получавших антигипертензивную терапию, путем: • оценки динамики показателей артериального давления (АД): уровня систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) на основании данных Измерения артериального давления медицинским персоналом; • оценки динамики показателей артериального давления (АД): уровня систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) на основании данных дневника пациента (самостоятельное измерение и мониторинг артериального давления пациентом на дому).
Дизайн исследования	Данная программа представляет собой неинтервенционную, проспективную, многоцентровую, сравнительную, наблюдательную, эпидемиологическую программу, которая будет проведена в медицинских учреждениях Российской Федерации. В программе примут участие врачи-кардиологи и/или терапевты, работающие в амбулаторных лечебных учреждениях. Предполагается, что в программу будут включены данные около 2200 взрослых пациентов. Изучаемая в рамках наблюдательной программы терапия включает:

	• Телмисартан (монотерапия); • Телмисартан + Гидрохлоротиазид; • Телмисартан + Амлодипин. Исследуемые препараты (телмисартан, гидрохлоротиазид, амлодипин) будут назначены в стандартном режиме и в соответствии с утвержденной(ыми) инструкцией(ями) по медицинскому применению (ИМП). Решение о назначении терапии, исследуемой в рамках настоящей программы, должно быть принято <u>до включения</u> пациента в программу. В рамках настоящей наблюдательной программы будут оцениваться данные по эффективности и переносимости телмисартана, применяемого в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином, соответственно, в течение первых 12 недель с момента назначения врачом. Врач приступит к сбору данных пациента после получения от него информированного согласия и подписания соответствующей формы информированного согласия на участие в исследовании и при условии соблюдения всех критериев включения и невключения/исключения. Пациенты будут оставаться под наблюдением в течение максимум 12 недель. Сбор данных будет осуществлен во время следующих визитов: • Визита скрининга (Визит 1, День 0), В течение периода терапии: • Визит 2 – через 4 недели от момента включения пациента. • Визит 3А – телефонный звонок пациенту через 8 недель от момента включения пациента в исследование, проводится в случае достижения целевого уровня АД по данным офисного измерения АД и данным самоизмерения АД пациентом на Визите 2. • Визит 3Б – амбулаторный прием пациента врачом через 8 недель от момента включения пациента в исследование. Визит проводится в случае не достижения целевого уровня АД по данным офисного измерения АД и данным самоизмерения АД пациентом на Визите 2. • Визит 4 – 12 недель от момента включения пациента. Далее наблюдение за состоянием здоровья пациенту будет продолжено в рамках рутинной клинической практики, назначение терапии будет производиться так же, согласно показаниям. Перечень процедур, проводимых в рамках визитов, полностью соответствует перечню процедур, проводимых в данной популяции пациентов в рутинной клинической практике. К пациентам не будут применены никакие дополнительные диагностические или контрольные процедуры, кроме применяемых в обычной клинической практике; для анализа полученных данных будут использованы эпидемиологические методы. Перечень процедур в рамках программы представлен в таблице 1 (таблица процедур исследования).
Популяция исследования	Пациенты обоего пола (мужчины и женщины) в возрасте старше 18 лет с диагностированной артериальной гипертензией (код по МКБ-10: I10, Эссенциальная (первичная) гипертензия), не достигшие целевых показателей АД или не получавшие антигипертензивную терапию, которым назначен телмисартан в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином, соответственно.

	Критерии включения: - Наличие подписанной формы информированного согласия. - Мужчины и женщины в возрасте ≥ 18 лет. - Диагноз артериальной гипертензии (код по МКБ-10: I10, Эссенциальная (первичная) гипертензия). - Уровень офисного АД на момент включения > 140 мм рт ст для систолического и/или > 90 мм рт ст для диастолического давления. - Недостижение целевых показателей АД на предшествующей антигипертензивной терапии, либо отсутствие антигипертензивной терапии. - Предшествующее включению в программу решение врача назначить терапию препаратом телмисартан в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином, соответственно, в амбулаторных условиях, согласно ИМП. Критерии не включения/исключения Пациенты, не соответствующие любому из следующих условий, не должны включаться и/или должны быть исключены из программы: - Прием телмисартана в течение последних 90 дней до включения пациента в исследование. - Диагностированная злокачественная гипертензия (почечное кровотечение, экссудаты или папиллярный отек) - Вторичная артериальная гипертензия - Нежелание пациента самостоятельно регистрировать параметры АД в домашних условиях. - Любое клинически значимое отклонение, способное, по мнению врача-исследователя, негативно повлиять на безопасность участия данного пациента в настоящей наблюдательной программе или на оценку исследуемых параметров эффективности и безопасности, предусмотренных в рамках настоящей наблюдательной программы. - Беременность, период лактации. - Любое состояние, препятствующее, по мнению врача-исследователя, включению в настоящую наблюдательную программу (алкогольная, наркотическая или лекарственная зависимость, недееспособность и т.д.). - Применение исследуемых препаратов в последние 30 дней до включения пациента в наблюдательную программу. - Участие в другой наблюдательной программе или клиническом исследовании в последние 30 дней до включения пациента в настоящую наблюдательную программу. - Появление сведений о гиперчувствительности, значимых нежелательных реакциях или противопоказаний к применению телмисартана. - Нежелание пациента следовать указаниям врача.
Продолжительность исследования	Продолжительность участия пациента в наблюдательной программе составляет не более 12 недель.
Оцениваемые параметры	В качестве параметров эффективности и безопасности, оцениваемых в рамках настоящей наблюдательной программы, выступают следующие: - Динамика АД по рутинному измерению на 4 и 12 неделе лечения. % достижения целевого АД по данным рутинного измерения на 4 и 12 неделе лечения. - Динамика АД на 4, 8 и 12 неделе лечения, по данным дневника пациента.

	4. Динамика утреннего АД на 4, 8 и 12 неделе лечения, по данным дневника пациента. 5. Динамика вечернего АД на 4, 8 и 12 неделе лечения, по данным дневника пациента. 6. Достижение целевого АД (в %) по результатам самоконтроля АД пациентом. 7. Сравнительная оценка частоты нежелательных реакций при приеме телмисартана в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином, соответственно, к 4, 8 и 12 неделе лечения. 8. Оценка динамики показателя выделения альбумина с мочой к 12 неделе относительно исходного уровня в субпопуляции пациентов, у которых по результатам скрининга выявлена микроальбуминурия; 9. Оценка приверженности/комплаенса (%) в отношении терапии телмисартаном, применяемым в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином, соответственно, к 4, 8 и 12 неделе лечения. 10. Динамика выраженности головной боли в субпопуляции пациентов с наличием жалоб на головную боль на скрининге. 11. Дозы телмисартана, назначаемые пациентам. 12. Частота назначения МНН телмисартана различных производителей пациентам, участвующим в наблюдательной программе. 13. Оценка сопутствующей терапии, назначаемой на фоне телмисартана, применяемого в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином, соответственно. 14. Доли пациентов с контролируемой АГ в субпопуляциях пациентов, принимающих телмисартан в монотерапии и в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином, соответственно. 15. Оценка удовлетворенности пациента курсом лечения к 12 неделе по результатам опросника для оценки степени удовлетворенности лечением. 16. Динамика показателей качества жизни пациентов по данным шкалы EQ-5D к 12 неделе терапии: ○ Среднегрупповая динамика общего балла по шкале EQ-5D к 12 неделе терапии по сравнению с исходными данными; ○ Динамика показателя самочувствия в момент измерения к 12 неделе терапии по сравнению с исходными данными.
Статистические методы	Статистическая обработка данных будет проводиться с использованием языка программирования для статистической обработки данных R. В ходе анализа возможно расширение используемых методов, если это будет необходимо для проведения качественной обработки данных. По всем анализируемым параметрам будет выполнен статистический анализ в зависимости от типа переменной. Описательная статистика количественных данных будет представлена с помощью следующих характеристик: среднее арифметическое, стандартное отклонение, медиана, квартили, минимум, максимум и коэффициент вариации. Качественные/категориальные данные будут описаны с помощью частот (долей и/или процентов). Для лучшей интерпретации данных будут представлены графики и таблицы.

1. ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия остается одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и важнейшим фактором риска развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта. Рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и невысокая продолжительность жизни в России определяют высокую социальную значимость проблемы лечения артериальной гипертензии для нашей страны. В настоящее время артериальная гипертензия рассматривается как триггер сердечно-сосудистого континуума, в основе патогенеза которого важная роль принадлежит изменениям нейрогуморальных факторов, и, прежде всего, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [1].

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов (2007) артериальной гипертензией считается повышение систолического артериального давления до 140 мм рт. ст. и выше или диастолического артериального давления до 90 мм рт. ст. и выше, если такое повышение стабильно, то есть подтверждается при повторных измерениях артериального давления. Эссенциальная гипертензия (первичная гипертензия, гипертоническая болезнь) — это повышенное артериальное давление (АД) при отсутствии очевидной причины его повышения. Первичную гипертензию отмечают у 95% лиц с повышенным АД. У остальных 5% АД повышено вследствие различных заболеваний — поражения паренхимы почек, опухолей надпочечников, заболеваний аорты, почечных артерий и многих других [2].

Наследственная предрасположенность к артериальной гипертензии считается одним из наиболее достоверных факторов риска возникновения и прогрессирования болезни. У 80% пациентов с артериальной гипертензией близкие или дальние родственники также имеют повышенное АД. Согласно современным представлениям,

указанная предрасположенность реализуется во взаимодействии с различными факторами окружающей среды, вероятность наследования артериальной гипертензии составляет около 30% [2].

В настоящее время идентифицированы и наиболее полно изучены два типа рецепторов ангиотензина II в организме человека – AT1 и AT2. Многочисленными исследованиями доказано, что активация AT1-рецепторов играет важную роль в процессах развития гипертрофии левого желудочка сердца при артериальной гипертензии, в постинфарктном ремоделировании миокарда, в развитии нефросклероза, гипертрофии меди сосудов, в развитии эндотелиальной дисфункции и атеротромбоза [3].

Блокаторы рецепторов ангиотензина-II (БРА) в последнее десятилетие являются одним из основных классов лекарственных препаратов, применяемых в кардиологии. БРА рассматриваются как препараты первого ряда, подходящие для стартовой терапии неосложненной артериальной гипертензии. Отличительной особенностью всех БРА является очень хороший профиль переносимости, позволяющий достичь высокой приверженности пациентов к долгосрочному лечению [1].

Телмисартан — один из наиболее известных и хорошо изученных препаратов этой группы с широким спектром действия и доказанными органопротективными свойствами, что позволяет применять его для лечения пациентов с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Препарат обладает высоким селективным сродством к подтипу AT1-рецепторов ангиотензина-II. Телмисартан снижает уровень альдостерона в плазме крови, при этом не ингибирует ренин плазмы крови и ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) [4].

Телмисартан имеет ряд преимуществ по сравнению с другими препаратами группы блокаторов рецепторов ангиотензина. Длительный период полувыведения сохраняет его действие значимым более 24 часов, что особо важно для контроля артериального

давления в опасные утренние часы. Телмисартан выводится почками в количестве менее 2%, что делает его применение безопасным у пациентов с почечной патологией. Высокая антигипертензивная эффективность препарата сочетается с его отличной переносимостью. Телмисартан обладает наибольшим сродством к PPAR γ -рецепторам, что особенно важно при выборе гипотензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и нарушением обмена веществ, инсулинорезистентностью, метаболическими нарушениями. Проведено значительное количество исследований, показывающих эффективность лечения телмисартаном пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, метаболическим синдромом, нефропатией [5].

Наиболее масштабным исследованием по оценке антигипертензивной эффективности телмисартана стало исследование ONTARGET (The Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). В исследовании проводилась оценка влияния телмисартана, рамиприла и их комбинации на частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с высоким риском. Общее количество пациентов, включенных в исследование, составило более 25 тысяч пациентов, длительность наблюдения — 56 мес. Частота сердечно-сосудистых событий в группе телмисартана была сопоставима с таковой в группе рамиприла (16,7% и 16,5%, соответственно). При этом, отмечалось значимое уменьшение числа случаев ангионевротического отека и сухого кашля при приеме телмисартана по сравнению с рамиприлом [6].

Телмисартан в монотерапии или в комбинации с S-амлодипином эффективно снижает артериальное давление как при офисном измерении, так и при суточном мониторинговании пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией [7]. В исследовании TEAMSTA-5 выявлено дополнительное снижение АД на фоне использования фиксированной комбинации телмисартана (80 мг)/амлодипина (5 мг) у пациентов, не достигших адекватного контроля АД на фоне монотерапии амлодипином в дозе 5 мг). Комбинация обеспечивала более выраженное снижение систолического АД

в положении сидя по сравнению с использованием амлодипина в дозе 10 мг (–15,0 мм рт. ст. против –11,1 мм рт. ст). Использование фиксированной комбинации ассоциировалось со снижением частоты периферических отеков на 50% по сравнению с монотерапией амлодипином в дозе 5 мг. В исследовании TEAMSTA Severe HTN у пациентов с тяжелой артериальной гипертензией фиксированная комбинация обеспечивала стойкое снижение систолического артериального давления через 8 недель терапии относительно исходного уровня независимо от исходной категории. Продemonстрирована очень высокая антигипертензивная эффективность и при этом высокая безопасность фиксированной комбинации препаратов [8].

У пожилых пациентов с изолированной систолической артериальной гипертензией, по данным исследования ATHOS, комбинация телмисартана с гидрохлоротиазидом, по сравнению с комбинацией амлодипина и гидрохлоротиазида, обладает достоверно более выраженным гипотензивным эффектом и обеспечивает более стабильный контроль АД на протяжении суток, при этом нежелательные явления, требовавшие отмены препарата, встречались заметно реже [9; 10].

Предполагается, что данные, полученные в рамках планируемой наблюдательной программы ТАЙНА, будут использованы для изучения эффективности и безопасности применения телмисартана, назначаемого в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином, соответственно, в условиях рутинной клинической практики в России: в терапевтически рекомендованном диапазоне доз и режимах дозирования (согласно требованиям зарегистрированных Инструкций по медицинскому применению препаратов).

2. ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью этой наблюдательной программы является оценка эффективности и безопасности препарата телмисартана, применяемого в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином, соответственно, в рутинной клинической практике у пациентов с диагностированной артериальной гипертензией, не достигших целевых уровней артериального давления.

Первичная фармакоэпидемиологическая цель программы:

- Анализ демографических данных, образа жизни и клинических характеристик (включая ИМТ, статус курения, потребление алкоголя, сидячий образ жизни, оценку SCORE, предшествующую фармакотерапию и т.д.) в исследуемой популяции пациентов.

Первичная цель наблюдательного исследования:

Оценка эффективности терапии телмисартаном в виде монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином, соответственно, в течение 12 недель у пациентов с диагностированной артериальной гипертензией (АГ) и не достигших целевых показателей АД или не получавших антигипертензивную терапию, путем:

- оценки динамики показателей артериального давления (АД): уровня систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) на основании данных измерения артериального давления медицинским персоналом;
- оценки динамики показателей артериального давления (АД): уровня систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) на основании данных дневника пациента (самостоятельное измерение и мониторинг артериального давления пациентом на дому).

3. МЕТОДОЛОГИЯ

3.1 Краткий обзор дизайна исследования

Данная программа представляет собой неинтервенционную, проспективную, многоцентровую, сравнительную, наблюдательную, эпидемиологическую программу, которая будет проведена в медицинских учреждениях Российской Федерации.

В программе примут участие врачи-кардиологи и/или терапевты, работающие в амбулаторных лечебных учреждениях. Предполагается, что в программу будут включены данные около 2200 взрослых пациентов.

Изучаемая в рамках наблюдательной программы терапия включает:

- Телмисартан (монотерапия);
- Телмисартан + Гидрохлоротиазид;
- Телмисартан + Амлодипин.

Исследуемые препараты (телмисартан, гидрохлоротиазид, амлодипин) будут назначены в стандартном режиме и в соответствии с утвержденной(ыми) инструкцией(ями) по медицинскому применению (ИМП). Решение о назначении терапии, исследуемой в рамках настоящей программы, должно быть принято до включения пациента в программу.

В рамках настоящей наблюдательной программы будут оцениваться данные по эффективности и переносимости телмисартана, применяемого в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином, соответственно, в течение первых 12 недель с момента назначения врачом.

Врач приступит к сбору данных пациента после получения от него информированного согласия и подписания соответствующей формы информированного

согласия на участие в исследовании и при условии соблюдения всех критериев включения и невключения/исключения.

Пациенты будут оставаться под наблюдением в течение максимум 12 недель.

Сбор данных будет осуществлен во время следующих визитов:

- Визита скрининга (Визит 1, День 0),

В течение периода терапии:

- Визит 2 – через 4 недели от момента включения пациента.
- Визит 3А – телефонный звонок пациенту через 8 недель от момента включения пациента в исследование, проводится в случае достижения целевого уровня АД по данным офисного измерения АД и данным самоизмерения АД пациентом на Визите 2.
- Визит 3Б – амбулаторный прием пациента врачом через 8 недель от момента включения пациента в исследование. Визит проводится в случае не достижения целевого уровня АД по данным офисного измерения АД и данным самоизмерения АД пациентом на Визите 2.
- Визит 4 – 12 недель от момента включения пациента.

Далее наблюдение за состоянием здоровья пациенту будет продолжено в рамках рутинной клинической практики, назначение терапии будет производиться так же, согласно показаниям.

Перечень процедур, проводимых в рамках визитов, полностью соответствует перечню процедур, проводимых в данной популяции пациентов в рутинной клинической практике. К пациентам не будут применены никакие дополнительные диагностические

или контрольные процедуры, кроме применяемых в обычной клинической практике; для анализа полученных данных будут использованы эпидемиологические методы.

Перечень процедур в рамках программы представлен в таблице 1 (таблица процедур исследования).

Таблица 1. – Таблица процедур в рамках наблюдательной программы

Процедуры	Скрининг	Период терапии			
Номер визита	1	2	3А ¹ получение данных от пациента по телефону	3Б ² проведение очного визита пациента	
День исследования	0	28 (4 недели)	56 (8 недель)	56 (8 недель)	84 (12 недель)
Информированное согласие	X				
Клинико-демографические характеристики и анамнез пациента	X				
Измерение АД	X ³	X		X	X
Физикальное обследование	X	X		X	X
Экскреция альбумина с мочой	X				X ⁴
Опросник головной боли	X ⁵	X ⁵		X ⁵	X ⁵
Обучение пациента самоконтролю АД дома	X	X		X	X
Дневник пациента: проверка заполнения и обсуждение		X		X	4
Телмисартан: торговое наименование и режим назначения в период между предшествующим и текущим визитом	X	X	X	X	X
Нежелательные явления		X	X	X	X
Оценка приверженности пациента лечению путем подсчета принятых таблеток из использованных упаковок телмисартана		X		X	X
Сопутствующая терапия в период между предшествующим и текущим визитом		X	X	X	X
Оценка по шкале EQ-5D	X				X
Оценка удовлетворенности пациента лечением					X

1. Проводится в случае достижения целевого уровня АД по данным офисного измерения и данным самоизмерения АД пациентом на Визите 2.
2. Проводится в случае не достижения целевого уровня АД по данным офисного измерения и данным самоизмерения АД пациентом на Визите 2.
3. На первом визите на обеих руках (сначала на левой, потом на правой); все последующие измерения на руке с наибольшим значением АД
4. Для пациентов с исходно выявленными нарушениями функции почек
5. В случае выявления на визите жалоб на головную боль

3.2 Исследовательские центры

В рамках настоящей наблюдательной программы предполагается участие медицинских учреждений (исследовательских центров) на территории Российской Федерации, специализирующихся в области терапии и кардиологии, одобренных Независимым этическим комитетом к проведению настоящей наблюдательной программы.

3.3 Популяция исследования

3.3.1 Критерии включения

Критерии включения пациентов в исследование:

- Наличие подписанной формы информированного согласия.
- Мужчины и женщины в возрасте ≥ 18 лет.
- Диагноз артериальной гипертензии (код по МКБ-10: I10, Эссенциальная (первичная) гипертензия).
- Уровень офисного АД на момент включения > 140 мм рт ст для систолического и/или > 90 мм рт ст для диастолического давления.
- Недостижение целевых показателей АД на предшествующей антигипертензивной терапии, либо отсутствие антигипертензивной терапии.
- Предшествующее включению в программу решение врача назначить терапию препаратом телмисартан в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином, соответственно, в амбулаторных условиях, согласно ИМП.

3.3.2 Критерии не включения/исключения

Пациенты, не соответствующие любому из следующих условий, не должны включаться и/или должны быть исключены из программы:

- Прием телмисартана в течение последних 90 дней до включения пациента в исследование.
- Диагностированная злокачественная гипертензия (почечное кровотечение, экссудаты или папиллярный отек)
- Вторичная артериальная гипертензия
- Нежелание пациента самостоятельно регистрировать параметры АД в домашних условиях.
- Любое клинически значимое отклонение, способное, по мнению врача-исследователя, негативно повлиять на безопасность участия данного пациента в настоящей наблюдательной программе или на оценку исследуемых параметров эффективности и безопасности, предусмотренных в рамках настоящей наблюдательной программы.
- Беременность, период лактации.
- Любое состояние, препятствующее, по мнению врача-исследователя, включению в настоящую наблюдательную программу (алкогольная, наркотическая или лекарственная зависимость, недееспособность и т.д.).
- Применение исследуемых препаратов в последние 30 дней до включения пациента в наблюдательную программу.

- Участие в другой наблюдательной программе или клиническом исследовании в последние 30 дней до включения пациента в настоящую наблюдательную программу.
- Появление сведений о гиперчувствительности, значимых нежелательных реакциях или противопоказаний к применению телмисартана.
- Нежелание пациента следовать указаниям врача.

3.4 Продолжительность исследования

Продолжительность участия каждого пациента в настоящей наблюдательной программе составит не более 12 недель.

Продолжительность сбора данных для анализа от пациентов, участвующих в настоящей наблюдательной программе, с момента инициации первого исследовательского центра, составит около 10 месяцев.

Предполагается, что общая продолжительность наблюдательной программы, с учетом обработки и анализа полученных данных, составит около 1 года.

4. ОЦЕНИВАЕМЫЕ ПАРАМЕТРЫ

В качестве параметров эффективности и безопасности, оцениваемых в рамках настоящей наблюдательной программы, выступают следующие:

- Динамика АД по рутинному измерению на 4 и 12 неделе лечения.
- % достижения целевого АД по данным рутинного измерения на 4 и 12 неделе лечения.
- Динамика АД на 4, 8 и 12 неделе лечения, по данным дневника пациента.
- Динамика утреннего АД на 4, 8 и 12 неделе лечения, по данным дневника пациента.

- Динамика вечернего АД на 4, 8 и 12 неделе лечения, по данным дневника пациента.
- Достижение целевого АД (в %) по результатам самоконтроля АД пациентом.
- Сравнительная оценка частоты нежелательных реакций при приеме телмисартана в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином, соответственно, к 4, 8 и 12 неделе лечения.
- Оценка динамики показателя выделения альбумина с мочой к 12 неделе относительно исходного уровня в субпопуляции пациентов, у которых по результатам скрининга выявлена микроальбуминурия;
- Оценка приверженности/комплаенса (%) в отношении терапии телмисартаном, применяемым в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином, соответственно, к 4, 8 и 12 неделе лечения.
- Динамика выраженности головной боли в субпопуляции пациентов с наличием жалоб на головную боль на скрининге.
- Дозы телмисартана, назначаемые пациентам.
- Частота назначения МНН телмисартана различных производителей пациентам, участвующим в наблюдательной программе.
- Оценка сопутствующей терапии, назначаемой на фоне телмисартана, применяемого в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином, соответственно.
- Доли пациентов с контролируемой АГ в субпопуляциях пациентов, принимающих телмисартан в монотерапии и в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином, соответственно.
- Оценка удовлетворенности пациента курсом лечения к 12 неделе по результатам шкалы опросника для оценки степени удовлетворенности лечением.
- Динамика показателей качества жизни пациентов по данным шкалы EQ-5D к 12 неделе терапии:

- Среднегрупповая динамика общего балла по шкале EQ-5D к 12 неделе терапии по сравнению с исходными данными;
- Динамика показателя самочувствия в момент измерения к 12 неделе терапии по сравнению с исходными данными.

4.1 Характеристика исследованной популяции пациентов

Исследуемая популяция в рамках настоящей наблюдательной программы включает пациентов обоего пола (мужчины и женщины) в возрасте старше 18 лет с диагностированной артериальной гипертензией (код по МКБ-10: I10, Эссенциальная (первичная) гипертензия), не достигших целевых показателей АД или не получавших антигипертензивную терапию, которым назначен телмисартан в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином, соответственно.

Решение о назначении пациенту телмисартана (в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином, соответственно) должно быть сделано врачом-исследователем до включения пациента в наблюдательную программу

4.2 Оценка эффективности лечения

Оценка эффективности терапии будет проводиться на основании данных рутинного измерения АД, данных по уровню АД согласно дневнику пациента, а также результатов клинико-лабораторных методов обследования, принятых в рутинной клинической практике клинического центра.

- Динамика АД по рутинному измерению на 4 и 12 неделе лечения.
- % достижения целевого АД по данным рутинного измерения на 4 и 12 неделе лечения.
- Динамика АД на 4, 8 и 12 неделе лечения, по данным дневника пациента.

- Динамика утреннего АД на 4, 8 и 12 неделе лечения, по данным дневника пациента.
- Динамика вечернего АД на 4, 8 и 12 неделе лечения, по данным дневника пациента.
- Достижение целевого АД (в %) по результатам самоконтроля АД пациентом.
- Динамика выраженности головной боли в субпопуляции пациентов с наличием жалоб на головную боль на скрининге.

4.3 Оценка переносимости лечения

Оценка безопасности и переносимости терапии будет проводиться на основании данных дневника пациента, а также результатов клинико-лабораторных методов обследования в клиническом центре.

- Оценка нежелательных реакций при приеме телмисартана в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином, соответственно, будет проводиться ежедневно в период приема терапии и регистрироваться пациентом в дневнике пациента (в виде субъективных жалоб), а также врачом-исследователем на Визитах 2, 3А, 3Б, 4 (на 4, 8 и 12 неделе лечения, соответственно) на основании данных физикального осмотра, клинико-лабораторных методов обследования.
- Оценка динамики показателя выделения альбумина с мочой будет проводиться на основании общего анализа мочи на скрининге (Визит 1) и на Визите 4 (неделя 12). Предусмотрена последующая сравнительная оценка данного параметра в субпопуляции пациентов, у которых по результатам скрининга выявлена микроальбуминурия.

4.4. Оценка приверженности пациентов лечению

Оценка приверженности/комплаенса (%) в отношении терапии телмисартаном, применяемом в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином, соответственно, осуществляется на Визитах 2, 3Б и 4 (на 4, 8 и 12 неделе лечения, соответственно) посредством подсчета врачом принятых пациентом таблеток из использованных упаковок препарата.

4.5 Оценка качества жизни и удовлетворенности пациентов лечением

Оценка качества жизни и удовлетворенности производится посредством заполнения специализированных опросников и шкал.

- Оценка удовлетворенности пациента курсом лечения производится пациентом, самостоятельно заполняющим опросник для оценки степени удовлетворенности лечением (Приложение 2) на Визите 4 (неделя 12).
- Показатели качества жизни пациентов оцениваются по данным шкалы EQ-5D, заполняемой пациентом самостоятельно на Визите 1 и Визите 4 (неделя 12).

4.6 Оценка фармакоэпидемиологических параметров

Оценка фармакоэпидемиологических параметров включает регистрацию следующих групп данных:

- На Визите 1 производится регистрация клинико-демографических показателей пациентов (ИМТ, статус курения, прием алкоголя, показатель по шкале SCORE) и анамнеза.
- Врач-исследователь регистрирует дозы телмисартана, назначенные пациенту, о чем делает запись в ЭИРК пациента, на Визите 1.

- Врач-исследователь регистрирует в ЭИРК торговое наименование и производителя препарата телмисартана на каждом визите исследования посредством проверки маркировки на первичных и вторичных упаковках препарата.
- Оценка сопутствующей терапии, назначаемой на фоне телмисартана, применяемого в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином, соответственно, производится на Визитах 2, 3Б и 4 (на 4, 8 и 12 неделе, соответственно).

5. ПРОЦЕДУРЫ В РАМКАХ ИССЛЕДОВАНИЯ

5.1 Экспертный совет организации/Этический комитет

Протокол исследования будет передан в Независимый этический комитет. Исследование будет начато только после получения разрешения со стороны Независимого этического комитета, а также при необходимости разрешений локальных этических комитетов исследовательских центров, участвующих в настоящей наблюдательной программе. Исследование будет проведено в соответствии положениями Хельсинкской декларации в последней редакции, общими этическими принципами надлежащей клинической практики (Good Clinical Trials, GCP) и принципами надлежащей эпидемиологической практики (Good Epidemiology Practice, GEP).

5.2 Мероприятия в рамках исходного визита в лечебное учреждение (1-й визит; 1-й день)

В рамках Визита 1 (День 0) будут собраны данные от пациента, полученные по результатам проведения следующих мероприятий:

- Данные клинико-демографических характеристик (пол, расовая принадлежность, основная информация об образе жизни: физические нагрузки, сидячий образ

жизни и т.п., ИМТ, статус курения, прием алкоголя, оценка SCORE) и анамнеза пациента;

- Измерение АД (на обеих руках);
- Физикальное обследование;
- Экскреция альбумина с мочой;
- Обучение пациента самоконтролю АД дома;
- Данные о назначенной терапии (в отношении телмисартана: торговое наименование и режим назначения);
- После вынесения решения о назначении пациенту телмисартана (в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином) врач-исследователь проводит процедуру информированного согласия пациента и регистрирует факт подписания пациентом формы информированного согласия;
- В случае наличия жалоб со стороны пациента на головную боль – данные опросника влияния головной боли;
- Оценка по шкале EQ-5D;
- Дневник пациента: выдача дневника пациента и инструкции по его заполнению.

В период терапии в рамках наблюдательной программы каждому пациенту будет выдан на руки Дневник пациента, в котором пациент ежедневно будет регистрировать результаты измерения АД (САД и ДАД), проведенного в утренние и вечерние часы, записывать жалобы на состояние своего здоровья (при их возникновении), а также вносить информацию о приеме исследуемой терапии и/или случаях пропуска приема терапии.

5.3 Мероприятия в рамках 2-ого визита в лечебное учреждение (2-й визит; день 28±2)

В рамках визита 2 (День 28±2, 4 недели от момента назначения исследуемой терапии) будут собраны данные от пациента, полученные по результатам проведения следующих мероприятий:

- Измерение АД (на руке с наибольшим показателем по результатам визита 1);
- Физикальное обследование;
- Обучение пациента самоконтролю АД дома;
- Дневник пациента: проверка заполнения и обсуждение;
- Данные опросника влияния головной боли (у пациентов с наличием жалоб на головную боль по результатам визита 1);
- Данные о назначенной терапии (в отношении телмисартана: торговое наименование и режим назначения в период между предшествующим и текущим визитом);
- Данные о сопутствующей терапии в период между предшествующим и текущим визитом;
- Оценка приверженности пациента лечению путем подсчета принятых таблеток из использованных упаковок телмисартана;
- Нежелательные явления.

5.4 Мероприятия в рамках 3-его визита в лечебное учреждение (3-й визит; 8 неделя, день 56±3)

Визит 3 проводится в заочной (по телефону) – Визит 3А, и/или в очной форме (амбулаторный прием врача-исследователя) – Визит 3Б.

Визит 3А проводится в случае положительной динамики состояния пациента и отсутствия коррекции антигипертензивной терапии на Визите 2.

Проведение Визита 3Б предусмотрено в случае невозможности проведения визита 3А (то есть при невыполнении какого-либо из условий проведения Визита 3А).

Данные пациента, регистрируемые по результатам визита 3А:

- Данные о назначенной терапии (в отношении телмисартана: торговое наименование и режим назначения в период между предшествующим и текущим визитом);
- Данные о сопутствующей терапии в период между предшествующим и текущим визитом;
- Нежелательные явления.

Данные пациента, регистрируемые по результатам визита ЗБ:

- Измерение АД (на руке с наибольшим показателем по результатам визита 1);
- Физикальное обследование;
- Обучение пациента самоконтролю АД дома;
- Данные опросника влияния головной боли (у пациентов с наличием жалоб на головную боль по результатам визита 1);
- Дневник пациента: проверка заполнения и обсуждение;
- Данные о назначенной терапии (в отношении телмисартана: торговое наименование и режим назначения в период между предшествующим и текущим визитом);
- Данные о сопутствующей терапии в период между предшествующим и текущим визитом;
- Оценка приверженности пациента лечению путем подсчета принятых таблеток из использованных упаковок телмисартана;
- Нежелательные явления.

5.5 Мероприятия в рамках завершающего 4-ого визита в лечебное учреждение (4-й визит; 12 неделя, день 84±3)

В рамках визита 4 (День 84±3, 12 недель от момента назначения исследуемой терапии) будут собраны данные от пациента, полученные по результатам проведения следующих мероприятий:

- Измерение АД (на руке с наибольшим показателем по результатам визита 1);
- Физикальное обследование;
- Экскреция альбумина с мочой – данные пациентов, у которых исходно были выявлены нарушения функции почек;
- Обучение пациента самоконтролю АД дома;
- Дневник пациента: проверка заполнения и обсуждение;
- Данные опросника влияния головной боли (у пациентов с наличием жалоб на головную боль по результатам визита 1);
- Данные опросника EQ-5D;
- Данные опросника, направленного на оценку удовлетворенности пациентом лечением;
- Данные о назначенной терапии (в отношении телмисартана: торговое наименование и режим назначения в период между предшествующим и текущим визитом);
- Данные о сопутствующей терапии в период между предшествующим и текущим визитом;
- Оценка приверженности пациента лечению путем подсчета принятых таблеток из использованных упаковок телмисартана;
- Нежелательные явления.

5.6 Исключение участника из исследования

Участники могут отказаться от участия в исследовании в любой момент по собственному запросу, либо они могут быть в любой момент досрочно исключены из исследования по решению исследователя или спонсора по причинам, связанным с безопасностью, поведением или административным причинам. В случае неявки участника в центр в назначенное время следует приложить все усилия для установления связи с ним. При любых обстоятельствах следует приложить все усилия для регистрации исхода у пациента. Исследователь должен запросить причину досрочного прекращения участия пациента в исследовании и соответствующим образом документировать её. Участника следует также попросить совершить заключительный визит в центр. Если участник досрочно прекратил участие в исследовании и отозвал согласие на разглашение будущей информации, дальнейшие оценки не производят, сбор дополнительных данных не осуществляют. Спонсор может хранить и продолжать использовать все данные, собранные до отзыва согласия.

5.7 Защита персональных данных

В начале исследования каждому пациенту будет присвоен идентификационный номер участника исследования. Все данные, позволяющие идентифицировать личность участника и связать информацию с конкретным участником, будут храниться в защищенном архиве, доступ к которому будет иметь только ГИ и Координатор исследования в исследовательских центрах. Информация, позволяющая идентифицировать пациента, не будет указана в электронных индивидуальных регистрационных картах. Информацию будут вводить и анализировать исключительно с использованием идентификационных номеров участников исследования, что обеспечивает соблюдение конфиденциальности пациентов и отсутствие доступа у компании Д-р Редди'с к этим данным.

6. СООБЩЕНИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ ПРОЦЕДУРЫ

6.1 Определение нежелательного явления

Согласно определению, нежелательное явление - это любое неблагоприятное с медицинской точки зрения явление, выявленное у пациента или участника клинического исследования, получавшего лекарственный препарат и проходившего предусмотренную протоколом процедуру, которое не обязательно имеет причинно-следственную связь с проводимым лечением или процедурой. Таким образом, нежелательным явлением может быть любой неблагоприятный и непреднамеренный признак (включая, например, отклонение лабораторного показателя), симптом или заболевание, с временной связью с применением лекарственного препарата или проведением предусмотренной протоколом процедуры, независимо от признания наличия связи указанного явления с приемом лекарственного препарата или проведением предусмотренной протоколом процедуры.

Изменения, связанные с нормальным ростом и развитием, которые значимо не отклоняются по частоте и степени выраженности от ожидаемого уровня, не считаются нежелательными явлениями. К таким изменениям относится, помимо прочего, прорезывание зубов, характерный для детей грудного и младшего возраста плач, начало менструации или менопаузы в физиологические сроки.

К препаратам Спонсора относятся все фармацевтические и биологические препараты, медицинские изделия, диагностические средства или предусмотренные протоколом процедуры, как экспериментальные (в том числе плацебо и активные препараты сравнения), так и коммерческие, произведенные, лицензируемые, предоставляемые или распространяемые Спонсором препараты для медицинского применения. Нежелательные явления могут возникать в процессе применения препарата Спонсора в рамках исследований или в период последующего наблюдения, в случае, если таковой предусмотрен протоколом, либо результате назначения в

клинических условиях, вследствие передозировки (случайной или намеренной), злоупотребления или отмены.

6.2 Определение серьезного нежелательного явления

"Серьезное нежелательное явление" (СНЯ) означает смертельное или угрожающее жизни состояние, которое приводит к стойкой или значимой нетрудоспособности или инвалидности, сопровождается необходимостью госпитализации, продления текущей госпитализации, либо представляет собой врожденный дефект/порок развития, злокачественное новообразование в результате передозировки или другое значимое с медицинской точки зрения явление. Другие значимые с медицинской точки зрения явления, которые не могут привести к смерти, не являются угрожающими жизни и не требуют госпитализации, могут быть признаны серьезными нежелательными явлениями, если, на основании соответствующего медицинского заключения, они могут подвергать пациента или участника исследования риску и могут повлечь за собой необходимость медицинского или хирургического вмешательства для предотвращения одного из перечисленных выше исходов. К таким явлениям относится, в частности, аллергический бронхоспазм, требующий интенсивной терапии в отделении экстренной помощи либо в домашних условиях и нарушения со стороны крови или судороги, которые не приводят к госпитализации пациента в стационар.

6.3 Прочая значимая информация по безопасности

Данные о следующих явлениях рассматриваются как важная информация по безопасности, их следует собирать/регистрировать в те же сроки и теми же методами, что и СНЯ:

- Прием препарата в период беременности или грудного вскармливания
- Отсутствие эффекта

6.4 Оценка причинно-следственной связи

Оценку наличия причинно-следственной связи с препаратом Спонсора следует проводить и регистрировать в отношении каждого СНЯ/несерьезного НЯ. В рамках исследований, предусматривающих прямой контакт с пациентами (визиты), наличие причинно-следственной связи определяется исследователем, которым является квалифицированный врач на основании его наиболее обоснованного клинического мнения с использованием следующих критериев:

Термин причинно-следственная связь	Критерии оценки
Определенная	• Явление или отклонение лабораторного показателя с правдоподобной временной связью с приемом лекарственного препарата • Не может быть объяснено заболеванием или приемом других препаратов • Правдоподобный (фармакологически, патологически) ответ на отмену препарата • Явление с определено с фармакологической или феноменологической точки зрения связью (то есть объективное конкретное медицинское нарушение или признанный фармакологический феномен) • При необходимости, удовлетворительные результаты пробы с повторным назначением препарата
Вероятная/скорее всего	• Явление или отклонение лабораторного показателя с правдоподобной временной связью с приемом лекарственного препарата • Низкая вероятность объяснения заболеванием или приемом других препаратов • Клинически обоснованный ответ на отмену препарата • Проба с повторным назначением препарата не требуется
Возможная	• Явление или отклонение лабораторного показателя с правдоподобной временной связью с приемом лекарственного препарата • Может быть отнесено также на счет заболевания или приема других препаратов • Информация об отмене препарата отсутствует или не уточнена
Маловероятная#	• Явление или отклонение лабораторного показателя, временная связь которого с приемом препарата

	маловероятна (но полностью исключена быть не может) • Может быть правдоподобно объяснено заболеванием или приемом других препаратов
--	---

Примечание: #Маловероятно связанные явления будут рассмотрены как не связанные явления.

Связанными с приемом препарата считаются определенно, возможно и вероятно связанные явления.

Описанные выше критерии следует использовать в качестве ориентиров (возможно наличие не всех критериев, свидетельствующих о причинно-следственной связи с препаратом Спонсора: имеются данные о применении препарата Спонсора, обоснованная временная связь возникновения НЯ с приемом препарата Спонсора, прием препарата Спонсора - более вероятная причина возникновения НЯ по сравнению с другими причинами. Наличие причинно-следственной связи определяется исследователем и Спонсором с использованием перечисленных выше критериев. Примеры: лекарственная сыпь, которую исследователь считает связанной с конкретным препаратом.

6.5 Сообщения о нежелательных явлениях

Следует регистрировать все сообщения пациентов о нежелательных явлениях. Если сообщается о серьезном нежелательном явлении при применении препарата компании Д-р Редди'с (экспериментальном или коммерческом), о нем как о СНЯ в соответствующей стране следует течение 24 часов сообщить контактному лицу спонсора (компании Д-р Редди'с) по фармаконадзору в соответствующей стране (контактные данные по странам представлены ниже).

Если сообщается о НЯ в связи с приемом препарата, произведенного не компанией Д-р Редди'с, об этом нежелательном явлении/серьезном нежелательном явлении исследователю следует сообщить в компанию, которой принадлежит данный препарат.

Более конкретно, в случае проверки индивидуальных карт и наличия в бумажной или электронной медицинской документации уведомления о том, что поставщик медицинских услуг считал СНЯ связанным с приемом любого экспериментального или коммерческого препарата производства компании Д-р Редди'с, исследовательский центр заполняет форму сообщения о нежелательном явлении (см. приложение) на английском языке и передает ее в течение 24 часов по факсу или электронной почте соответствующему представителю службы фармаконадзора (ФН).

Данные обо всех зарегистрированных в рамках данного исследования несерьезных НЯ, сообщенных исследователем, следует передать в отдел глобальной безопасности путем, описанным выше для СНЯ. Более конкретно, в случае проверки индивидуальных карт и наличия в бумажной или электронной медицинской документации уведомления о том, что поставщик медицинских услуг посчитал несерьезных НЯ связанным с применением любого экспериментального или коммерческого препарата производства компании Д-р Редди'с, исследовательский центр заполняет форму сообщения о нежелательном явлении (см. приложение) на английском языке и передает ее в течение 24 часов по факсу или электронной почте соответствующему представителю службы ФН в стране (контактные данные ФН в стране представлены ниже).

Исследователь исполняет свои обязанности по предоставлению отчетности в соответствии с положениями, регламентирующими практику фармаконадзора в данной стране, и предоставляет отчетность соответствующему регуляторному органу/этическому комитету и т.п. в соответствии с положениями, регламентирующими практику фармаконадзора в данной стране, следующим контактными лицам

ФИО:

- 1) Уполномоченное лицо по ФН в России: Дмитрий Макарищев
Адрес электронной почты: dmitriy.makarischev@drreddys.com
- 2) Заместитель Уполномоченного лица по ФН в России: Луиза Абадиева
Адрес электронной почты: abadieva@drreddys.com

Отчет о завершении исследования и любые результаты промежуточного анализа включает сводные перечни всех СНЯ и все спонтанные сообщения о несерьезных НЯ, которые считают связанными с препаратом производства компании Д-р Редди'с и будут по запросу предоставлены регуляторным органам. Все промежуточные и окончательные отчеты об исследовании будут включены в Периодически обновляемые отчеты по безопасности лекарственного препарата (ПООБЛП) и (или) Обновляемые отчеты по безопасности разрабатываемого лекарственного препарата (ООБРЛП) в соответствии с действующими в стране требованиями ФН до завершения СНЯ в рамках исследования, и спонтанные сообщения о несерьезных НЯ, которые считают связанными с приемом ДРУГИХ исследуемых или реализуемых на рынке препаратов производства компании Д-р Редди'с, будут при необходимости собраны и направлены в регуляторные органы в качестве индивидуальных случаев.

7. СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

7.1 Статистические методы

Подробное описание методологии обобщения и статистического анализа данных, собранных в рамках настоящего исследования, будет представлено в Плане статистического анализа, который разработает и будет вести спонсор.

Выбор метода статистического анализа будет определяться типом исходных данных, видом распределения. Возможность использования ряда статистических методов будет оценена после завершения сбора данных, поскольку заранее неизвестен характер распределения данных, однородность выборки и т.п.

В ходе проведения анализа возможно расширения перечня используемых методов, если это будет необходимо для проведения качественной обработки данных.

Программное обеспечения для проведения статистического анализа данных:

Статистическая обработка данных будет проводиться с использованием языка программирования для статистической обработки данных R.

Уровень значимости:

Уровень значимости принят равным 0,5 (5%).

Популяция для анализа:

В данном исследовании будут определены три популяции пациентов для анализа и обобщения полученных данных:

- **Популяция TS** (Treated set, популяция, в которой проводилась назначенная терапия):

Данная популяция включает всех пациентов, которым была назначена терапия препаратом телмисартан в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом и амлодипином, и у которых документально подтвержден прием не менее одной дозы назначенного препарата.

- **Популяция FAS** (Full analysis set, популяция для полного анализа данных):

Данная популяция включает всех пациентов из популяции TS, у которых имеются данные, поддающиеся анализу по не менее одному оцениваемому параметру для оценки эффективности.

- **Популяция PP** (Per Protocol, популяция по Протоколу):

Данная популяция включает всех пациентов из популяции FAS, которые завершили исследование без значительных отклонений от Протокола.

Учет отсутствующих/пропущенных данных:

При выполнении анализа безопасности и переносимости терапии, отсутствующие/пропущенные данные учитываться не будут.

При выполнении анализа эффективности в случае наличия большого количества пропущенных и отсутствующих количественных данных, способствующих значительному снижению количества наблюдений (например, отсутствующие данные у разных пациентов в разные моменты времени могут значительно сократить количество

наблюдений при анализе динамики показателя) и мешающих проведению качественного анализа данных, возможно восполнение и замена отсутствующих/пропущенных данных. Способ оценки отсутствующих/пропущенных данных (например, замена средними/медианными значениями, прогноз методом скользящего среднего, построением регрессии, выделением линии тренда и т.п.) будет определен после завершения сбора данных.

7.1.1. Оценка фармакоэпидемиологических параметров

Интервальные (количественные) данные, полученные на этапе Скрининга, а также в период терапии, будут описаны с помощью: среднего арифметического, стандартного отклонения, медианы, квартилей, минимума, максимума и коэффициента вариации.

Категориальные (качественные) данные, полученные на этапе Скрининга, а также в период терапии, будут описаны с помощью частот, процентов или долей.

7.1.2 Анализ эффективности лечения

Анализ эффективности будет проводиться в популяциях PP и FAS.

Описательная статистика значений количественных показателей будет представлена для каждого визита с помощью следующих характеристик: среднее арифметическое, стандартное отклонение, медиана, квартили, минимум, максимум и коэффициент вариации.

Категориальные данные, полученные в ходе наблюдательной программы, будут описаны с помощью частот, процентов или долей.

Оценка динамики количественных данных будет проводиться с помощью t-критерия Стьюдента (параметрический критерий для двух зависимых выборок), T-критерия Вилкоксона (непараметрический критерий для двух зависимых выборок), параметрического дисперсионного анализа (ANOVA) для повторных измерений, критерия Фридмана (непараметрический критерий для нескольких зависимых выборок).

Выбор критерия (параметрический или непараметрический) будет осуществлен после завершения сбора данных и проверки типа распределения данных на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Для лучшей интерпретации могут быть представлены графики.

7.1.3 Анализ переносимости лечения

Анализ безопасности и переносимости терапии будет проводиться в популяции TS.

Для показателя выделения альбумина с мочой предусмотрена сравнительная оценка в субпопуляциях пациентов, у которых по результатам скрининга выявлена микроальбуминурия.

Описательная статистика значений количественных показателей будет представлена для каждого визита с помощью следующих характеристик: среднее арифметическое, стандартное отклонение, медиана, квартили, минимум, максимум и коэффициент вариации.

Категориальные данные, полученные в ходе наблюдательной программы, будут описаны с помощью частот, процентов или долей.

Оценка динамики количественных данных будет проводиться с помощью t-критерия Стьюдента (параметрический критерий для двух зависимых выборок), T-критерия Вилкоксона (непараметрический критерий для двух зависимых выборок), параметрического дисперсионного анализа (ANOVA) для повторных измерений, критерия Фридмана (непараметрический критерий для нескольких зависимых выборок).

Выбор критерия (параметрический или непараметрический) будет осуществлен после завершения сбора данных и проверки типа распределения данных на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Сравнительная оценка показателя выделения альбумина с мочой между группами в рамках одного визита будет проведена с помощью U-критерия Манна-Уитни (тест для двух независимых выборок, распределенных по отличному от нормального закону

распределения) или с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок, если данные в каждой группе будут соответствовать нормальному закону распределения.

Для сравнения категориальных данных на конец исследования относительно исходного уровня может быть использован критерий Мак-Немара (или критерий Стюарта-Максвелла).

Для лучшей интерпретации могут быть представлены графики.

7.1.4 Анализ приверженности пациентов лечению

Для каждого пациента будет представлена оценка приверженности лечению (в %).

Будут представлены доли пациентов в каждой группе с приемлемой оценкой приверженности лечению (оценка комплаентности $\geq 80\%$) и неприемлемой (оценка комплаентности $< 80\%$).

В том случае, если группа пациентов с неприемлемой оценкой составит более 20% от общей популяции (FAS), то в анализе эффективности и безопасности отдельно будут проанализированы подгруппы пациентов с приемлемой и неприемлемой оценкой приверженности лечению.

7.1.5 Анализ качества жизни и удовлетворенности пациентов лечением

Анализ качества жизни и удовлетворенности пациентов лечению будет проводиться в популяции FAS.

Описательная статистика значений количественных показателей будет представлена для каждого визита с помощью следующих характеристик: среднее арифметическое, стандартное отклонение, медиана, квартили, минимум, максимум и коэффициент вариации.

Категориальные данные, полученные в ходе наблюдательной программы, будут описаны с помощью частот, процентов или долей.

Оценка динамики количественных данных будет проводиться с помощью t-критерия Стьюдента (параметрический критерий для двух зависимых выборок) или Т-критерия Вилкоксона (непараметрический критерий для двух зависимых выборок). Выбор критерия (параметрический или непараметрический) будет осуществлен после завершения сбора данных и проверки типа распределения данных на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения категориальных данных на конец исследования относительно исходного уровня может быть использован критерий Мак-Немара (или критерий Стюарта-Максвелла).

7.2. Расчет размера выборки и статистической мощности

В связи с тем, что в исследовании не проводится проверка статистической гипотезы, расчет размер выборки не проводился. По решению Спонсора планируется включить в исследование не менее 2200 пациентов, начавших лечение артериальной гипертензии с применением телмисартана в монотерапии или телмисартана в комбинации с гидрохлоротиазидом или амлодипином, соответственно, в терапевтически рекомендованном диапазоне доз и режимах дозирования (согласно требованиям зарегистрированных Инструкций по медицинскому применению препаратов).

8. РЕГУЛЯТОРНО-ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ

8.1 Конфиденциальность

8.1.1 Конфиденциальность данных

Подписывая настоящий протокол, исследователь гарантирует Спонсору исполнение исследователем обязанности обращаться с предоставленной исследователю Спонсором информацией режиме конфиденциальности, не разглашать предоставленную Спонсором информацию третьим лицам (кроме случаев, предусмотренных законодательством РФ) и раскрыть эту информацию на условиях сообщения о характере конфиденциальности такой информации Экспертному совету организации, Этическому комитету или аналогичному экспертному комитету, филиалу и сотрудникам для целей понимания необходимого уровня конфиденциальности таким советом, комитетом, филиалом и сотрудниками. Данные, полученные в данном исследовании исследователь обязуется поддерживать в режиме конфиденциальности за исключением данных, которые включены в публикацию в соответствии с разделом "Публикации" настоящего протокола, если ранее таких данные были опубликованы в общедоступных источниках.

8.1.2 Конфиденциальность документации участников исследования

Подписывая настоящий протокол, исследователь обязуется признать за Спонсором (и аффилированными лицами Спонсора), Экспертным советом организации/Независимым этическим комитетом (ЭСО/НЭК) и представителями уполномоченных регуляторных органов право проверять и (или) копировать документацию исследования с целью подтверждения данных в рабочем листе/индивидуальной регистрационной карте. В случае фотокопирования документации по исследованию в процессе проверки информации в рабочем листе/индивидуальной регистрационной карте участник будет идентифицирован только по уникальному коду, ФИО/инициалы будет замаскированы до

передачи информации Спонсору. При этом исследователь признает и понимает свою обязанность поддерживать любые персональные данные, обрабатываемые исследователем на любой стадии проведения исследования согласно настоящего Протокола, в режиме конфиденциальности и строго в соответствии с применимым законодательством РФ, в т.ч. о защите персональных данных в соответствии с правилами и регламентами о конфиденциальности.

8.1.3 Конфиденциальность информации об исследователе

Подписывая настоящий протокол, исследователь признает, что определенные данные, позволяющие идентифицировать личность исследователя и всех младших исследователей и сотрудников исследовательского центра, могут быть использованы и раскрыты в целях управления исследованием при подаче документации, в рамках подачи документации в регуляторные органы и в соответствии с законом. Исследователь заверяет Спонсора, что исследователем получены письменные согласия упомянутых в настоящем пункте лиц на разглашение их персональных данных (в т.ч., но, не ограничиваясь – согласия на трансграничную передачу персональных данных) Спонсору, его аффилированным лицам, а также в регуляторные органы в соответствии с применимым законодательством, также для целей проведения исследования согласно настоящего протокола и подготовки результата исследования. Эта информация может включать:

- ФИО, адрес, номер телефона и адрес электронной почты;
- адрес и номер телефона лечебного учреждения или больницы;
- резюме или другая краткая информация о квалификации и полномочиях, а также прочая профессиональная документация;

- иные сведения личного характера и персональные данные, необходимые для целей проведения исследования.

В соответствии с описанными выше целями данная информация может быть передана Спонсору, и представителям Спонсора, в том числе в странах, где не действуют законы о защите такой информации. Кроме того, ФИО и рабочие контактные данные исследователя могут быть указаны при подготовке отчетности по некоторым серьезным нежелательным явлениям для регуляторных органов или других исследователей. Подписывая настоящий протокол, исследователь ясно выражает согласие и признает свою обязанность действовать в соответствии с указанным порядком использования и раскрытия информации.

8.2 Соблюдение правовых норм, проведение аудитов

Подписывая настоящий протокол, исследователь обязуется проводить исследование результативно, добросовестно и в соответствии с положениями настоящего протокола, общепринятыми стандартами Надлежащей фармакоэпидемиологической практики и всеми применимыми к настоящему исследованию законами, правилами и регламентами на федеральном уровне, муниципальном уровне, в соответствии со сведениями, полученными от Спонсора.

Исследователь также обязуется обеспечить возможность для мониторинга, аудитов, проверки Экспертным советом организации/Независимым этическим комитетом и регуляторными органами связанных с исследованием документов и процедур и незамедлительно по первому требованию предоставить прямой доступ ко всем связанным с исследованием первичным данным и документам.

Исследователь обязуется не взимать с участников исследования, их страховых организаций и организаций, действующих в рамках государственных программ, плату за

процедуры в рамках исследования, компенсация стоимости которых выплачивается исследователю Спонсором.

Исследователь обязан составлять и вести полную и точную документацию по исследованию в соответствии с правилами Надлежащей фармакоэпидемиологической практики, стандартами и применимыми законами, правилами и регламентами, действующими на федеральном уровне и муниципальном уровне предоставлять все данные по каждому из участников исследования и после окончания или досрочного прекращения исследования предоставлять любую отчетность Спонсору в соответствии с положениями настоящего протокола или положениями иных соглашений со Спонсором.

При получении соответствующего запроса документация по исследованию будет незамедлительно и в полном объеме предоставлена исследователем Спонсору, при этом следует обеспечить возможность ее проверки, копирования, анализа и аудита по запросу в центре исследователя в разумные сроки представителями Спонсора или любых регуляторных органов. Исследователь обязуется в кратчайшие сроки осуществить любые обоснованные действия, запрошенные Спонсором в результате аудиторской проверки, для устранения недостатков в документации по исследованию и рабочих листах/индивидуальных регистрационных картах.

Исследователь обязан хранить копии всей документации, связанной с проведением исследования, в соответствии со всеми применимыми правовыми и регуляторными требованиями. К такой документации относится, помимо прочего, протокол, рабочие листы/индивидуальные регистрационные карты, материалы для привлечения участников исследования, отчеты о нежелательных явлениях, первичные данные об участниках исследования, переписка с органами здравоохранения и ЭСО/НЭК, формы согласия, резюме исследователя, журналы контроля визитов, референсные значения лабораторных показателей, сертификаты лабораторий или процедуры контроля качества и резюме руководителя лаборатории. По запросу соответствующих

компетентных регуляторных органов РФ, в т.ч., но, не ограничиваясь органов здравоохранения, следует обеспечить доступ ко всей документации по исследованию. Перед уничтожением архивов документации по исследованию и/или участникам исследователь обязан проконсультироваться со Спонсором. При этом исследователь обязан выполнять требования субъектов персональных данных в части обработки и уничтожения их персональных данных.

В случае проведения каким-либо регуляторным органом проверки в отношении настоящего исследования исследователь незамедлительно проинформирует об этом Спонсора в течение 1 (одного) рабочего дня с даты, когда исследователю поступила информация о такой проверке.

Лица, отстраненные от проведения исследований или исполнения связанных с ними обязанностей по решению суда или регуляторного органа, не допускаются к проведению или участию в проведении исследований данного Спонсора. Исследователь незамедлительно в течение 1 (одного) рабочего дня с даты, когда исследователю стала известна такая информация, в письменной форме уведомляет Спонсора об отстранении какого-либо лица, участвующего в проведении исследования, либо о рассмотрении возможности или, по имеющимся у исследователя данным, угрозе отстранения от проведения исследования.

В случае досрочного прекращения Спонсором исследования в конкретном исследовательском центре Спонсор в кратчайшие сроки (в течение 1 (одного) рабочего дня с даты, когда спонсору стала известна такая информация) проинформирует об этом ЭСО/НЭК этого центра.

8.3 Контроль качества

Подписывая настоящий протокол, Спонсор обязуется в течение срока проведения исследования и после его окончания нести материальную и иную ответственность за внедрение и поддержание работы системы менеджмента качества, в том числе – до

начала проведения исследования разработать письменно оформленные процедуры и стандартные операционные процедуры (СОП) по функциональным областям с целью обеспечения поведения исследования и получения данных, их документального оформления и включения в отчетность в соответствии с положениями протокола, принятыми стандартами Надлежащей клинической и фармакоэпидемиологической практики, а также всеми применимыми к настоящему исследованию законами, правилами и регламентами на федеральном уровне и муниципальном уровне. .

8.3.1 Контроль качества данных

Ответственность за регистрацию и проверку точности данных об участнике исследования несет исследователь или уполномоченное исследователем лицо, за действия\бездействие которого исследователь несет ответственность перед Спонсором и участниками исследования. Подписывая настоящий протокол, исследователь признает, что его электронная подпись является имеющим юридическую силу эквивалентом его собственноручной подписи.

8.4 Хранение документации

Исследователь обязан хранить всю документацию по исследованию в режиме конфиденциальности в архиве в течение как минимум 15 лет после завершения или досрочного прекращения исследования, если иной – более долгий срок не установлен применимым законодательством. По истечении указанного периода документы могут быть уничтожены после получения соответствующего разрешения от Спонсора. Если исследователь планирует передать документацию по исследованию другому лицу или перевезти её в другое место, следует заранее уведомить об этом Спонсора и получить Согласие Спонсора на такую передачу. Оригиналы страниц подписей протокола будут помещены Спонсором в архив, а эИРК будут помещены в архив поставщиком услуг по управлению данными в форме, не позволяющей идентифицировать личности участников.

9. ПУБЛИКАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Спонсору принадлежат исключительные права на результаты проведенного исследования согласно настоящего Протокола, содержащие сведения, переданные исследователю Спонсором, а также полученные исследователем при финансировании Спонсора в ходе проведения исследования, с момента создания таких результатов исследователем. Исследователь обязуется предоставить Спонсору и его аффилированным лицам действующую во всех странах мира неисключительную безвозмездную сублицензируемую лицензию на практическое использование любых изобретений и открытий (не содержащих информацию, переданную исследователю Спонсором или полученную исследователем в ходе проведения исследования), независимо от их патентоспособности, связанных с мероприятиями в рамках настоящего Исследования. Исследователь обязуется предоставить копию любой предлагаемой рукописи, аннотации, доклада и/или материала для прессы и другие материалы с разглашением результатов Исследования ("Публикацию") Спонсору с целью проверки и комментирования за шестьдесят (60) дней до их передачи для публикации и/или раскрытия. Спонсор должен в течение указанных шестидесяти (60) дней ответить Исследователю с предоставлением всех необходимых поправок. Спонсор обязуется удалить все конфиденциальные данные (за исключением результатов), признанные Спонсором конфиденциальными, перед публикацией/разглашением. В случае получения соответствующего запроса от Исследователя, Спонсор примет обоснованные меры по ускорению процедуры проверки материалов до периода менее шестидесяти (60) дней с целью соблюдения крайних сроков предоставления Публикации. После получения уведомления от Спонсора о завершении такой ускоренной проверки Исследователь может предоставить материал на публикацию, предварительно удалив из него все выявленные Спонсором конфиденциальные данные (за исключением результатов). Исследователь обязуется выразить в своей Публикации благодарность Спонсору. Независимо от наличия Публикации Исследователь обязуется

предоставить Спонсору копию результатов исследования, которые Спонсор и его аффилированные лица вправе использовать для подачи любых заявок в регуляторные органы.

10. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Подзолков В. И., Тарзиманова А. И. Телмисартан в лечении артериальной гипертензии. Клинический разбор// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. Т.8, № 2. 2012. С. 201-204.
2. Свищенко Е. П., Безродная Л. В., Борткевич О. П. Эссенциальная артериальная гипертензия //Український медичний часопис. – 2008. С. 5-34.
3. Халимов Ю.Ш., Кадин С.В. Телмисартан и новые перспективы контроля артериального давления и нефропротекции у больных сахарным диабетом// Эффективная фармакотерапия. № 8. 2009. С. 6-11.
4. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Первое поколение сартанов: есть ли перспективы? Системные Гипертензии 2010; № 4. С. 25-28.
5. Максимов М.Л., Дралова О.В. Блокатор рецепторов ангиотензина телмисартан: эффективность, безопасность и актуальность клинического применения// Системные гипертензии. №1. 2017. С. 51-57.
6. The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547–59.
7. Сиренко Ю.Н. и соавт. Открытое клиническое исследование антигипертензивной эффективности генерического препарата телмисартан (хипотел) или комбинации с s-амлодипином (семлопин) или гидрохлортиазидом в терапии пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (результаты исследования ХИПСТЕР-АГ). Аннотация // Артериальная гипертензия. № 1 (51). 2017. С. 11-23.
8. Остроумова О. Д., Гусева Т. Ф. Комбинированная терапия артериальной гипертензии-наши ожидания //Евразийский кардиологический журнал. – 2013. – №. 1. – С. 16-27.

9. Соболева М. С., Слободенюк Е. В. Преимущества комбинированной терапии артериальной гипертензии по результатам современных исследований //Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – №. 3.
10. Neldam S., Edwards C. Telmisartan plus HCTZ vs. amlodipine plus HCTZ in older patients with systolic hypertension: results from a large ambulatory blood pressure monitoring study //The American journal of geriatric cardiology. – 2006. – Т. 15. – №. 3. – С. 151-160.

11. ПОДПИСИ

Представитель спонсора:

ФИО РАЗБОРЧИВО ПОДПИСЬ ДАТА

Исследователь:

Я согласен проводить данное исследование в соответствии с дизайном, описанным в настоящем протоколе, и соблюдать все положения настоящего протокола (включая прочие руководства и документы, на которые приведены ссылки в настоящем протоколе), отклонения от протокола допустимы только в случае внесения согласованного обеими сторонами изменения в протокол. Я обязуюсь проводить исследование в соответствии с общепринятыми стандартами Надлежащей фармакоэпидемиологической практики. Я также обязуюсь предоставлять всю информацию или данные в соответствии с протоколом, и, в частности, обязуюсь сообщать обо всех серьезных нежелательных явлениях в соответствии с определением в Разделе 6 "Предоставление отчетности по безопасности и связанные с этим процедуры". Я понимаю, что данные, позволяющие идентифицировать мою личность, будут использованы и раскрыты в соответствии с протоколом, и такие данные могут быть переданы органам тех стран, в которых не действуют законы по защите такой информации. Поскольку информация, изложенная в настоящем протоколе, носит конфиденциальный характер, я понимаю, что её разглашение третьим лицам, за исключением тех, кто участвует в утверждении, контроле или проведении исследования, запрещено. Я обеспечу осуществление необходимых мер предосторожности для защиты такой информации от потери, непреднамеренного разглашения или предоставления к ней доступа третьим лицам.

ФИО РАЗБОРЧИВО ПОДПИСЬ ДАТА

12. Приложения

Приложение 1. Индекс влияния головной боли (пример бланка)

Индекс НИТ-6
Влияние головной боли
Индекс ВГБ

Ф.И.О.: _____

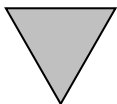
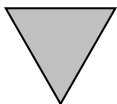
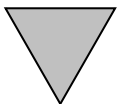
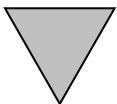
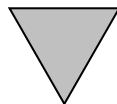
Дата заполнения анкеты: _____

Этот короткий опросник был создан для того, чтобы Вы более точно смогли описать свои ощущения во время головной боли (ГБ), и как она нарушает Вашу повседневную активность.

Пожалуйста, обведите кружком один ответ на каждый вопрос.

1	Как часто у Вас бывает очень сильная головная боль?				
	никогда	редко	иногда	очень часто	всегда
2	Как часто головная боль ограничивает Вашу повседневную деятельность, включая работу, учебу, домашние дела и общественные контакты?				
	никогда	редко	иногда	очень часто	всегда
3	Как часто во время головной боли у вас возникает желание лечь?				
	никогда	редко	иногда	очень часто	всегда
4	Как часто <u>за последние 4 недели</u> Вы чувствовали себя слишком уставшей(им) из-за головной боли, чтобы выполнять обычную работу или повседневные обязанности?				
	никогда	редко	иногда	очень часто	всегда
5	Как часто <u>за последние 4 недели</u> Вы чувствовали себя раздраженной(ым), выведенной(ым) из себя своей головной болью?				
	никогда	редко	иногда	очень часто	всегда
6	Как часто <u>за последние 4 недели</u> головная боль ограничивала Вашу способность концентрироваться на работе или повседневных делах?				
	никогда	редко	иногда	очень часто	всегда

Передайте, пожалуйста, опросник врачу.

	+		+		+		+	
Столбец 1 (6 очков)		Столбец 2 (8 очков)		Столбец 3 (10 очков)		Столбец 4 (11 очков)		Столбец 5 (13 очков)
Подсчитайте баллы для каждого ответа по всем столбцам						Суммарный балл		

Чем выше
балл, тем
больше
влияние
головной
боли на Вашу
жизнь
**Диапазон 36-
78**

Приложение 2. Опросник для оценки степени удовлетворенности лечением

(пример бланка)

Охарактеризуйте, пожалуйста, Ваше общее ощущение от приема назначенного Вам для контроля артериального давления, отметив тот ответ, который наилучшим образом выражает степень Вашего согласия/несогласия с каждым из следующих утверждений.

В целом, я доволен (довольна) тем, как этот препарат улучшит мое самочувствие:

- Абсолютно согласен(согласна)
- Согласен(согласна)
- Затрудняюсь ответить
- Не согласен(не согласна)
- Абсолютно не согласен(не согласна)

Этот препарат легко принимать внутрь:

- Абсолютно согласен(согласна)
- Согласен(согласна)
- Затрудняюсь ответить
- Не согласен(не согласна)
- Абсолютно не согласен(не согласна)

В целом лечиться этим препаратом удобно:

- Абсолютно согласен(согласна)
- Согласен(согласна)
- Затрудняюсь ответить
- Не согласен(не согласна)
- Абсолютно не согласен(не согласна)

Я продолжу принимать этот препарат:

- Абсолютно согласен(согласна)
- Согласен(согласна)
- Затрудняюсь ответить
- Не согласен(не согласна)
- Абсолютно не согласен(не согласна)

**Приложение 3. Европейский опросник оценки качества жизни (EQ-5D) (пример
бланка)**

Отметьте галочкой один квадратик в каждом из разделов, приведенных ниже. Укажите такие ответы, которые наилучшим образом отражают состояние Вашего здоровья на сегодняшний день.

Подвижность

- Я не испытываю никаких трудностей при ходьбе ☐
- Я испытываю некоторые трудности при ходьбе ☐
- Я прикован (-а) к постели ☐

Уход за собой

- Я не испытываю никаких трудностей при уходе за собой ☐
- Я испытываю некоторые трудности с мытьем или одеванием ☐
- Я не в состоянии сам (-а) мыться или одеваться ☐

Привычная повседневная деятельность (например: работа, учеба, работа по дому, участие в делах семьи, досуг)

- Моя привычная повседневная деятельность дается мне без труда ☐
- Моя привычная повседневная деятельность для меня несколько затруднительна ☐
- Я не в состоянии заниматься своей привычной повседневной деятельностью ☐

Боль/Дискомфорт

- Я не испытываю боли или дискомфорта ☐
- Я испытываю умеренную боль или дискомфорт ☐
- Я испытываю сильную боль или дискомфорт ☐

Тревога/Депрессия

- Я не испытываю тревоги или депрессии ☐
- Я испытываю умеренную тревогу или депрессию ☐
- Я испытываю сильную тревогу или депрессию ☐

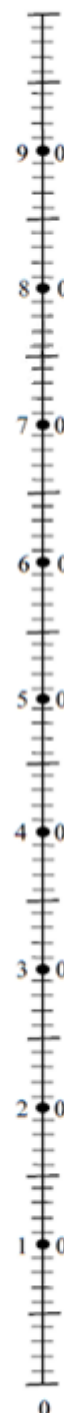
Для того, чтобы помочь опрашиваемым высказать свое мнение о том, насколько плохо или хорошо их состояние здоровья, мы изобразили шкалу, похожую на термометр, на которой наилучшее состояние здоровья, которое Вы можете себе представить, обозначено цифрой 100, а наихудшее состояние, которое Вы можете себе представить, обозначено цифрой 0.

Мы бы хотели, чтобы на этой шкале Вы указали, насколько хорошим или плохим по Вашему мнению является состояние Вашего здоровья на сегодняшний день. Для этого Вы должны провести линию от квадрата внизу до той точки на шкале, которая соответствует состоянию Вашего здоровья на сегодняшний день.

**СОСТОЯНИЕ
ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ
НА СЕГОДНЯШНИЙ
МОМЕНТ**

Наилучшее
состояние здоровья,
которое
можно себе
представить

100



0

Наихудшее
состояние здоровья,
которое можно
себе
представить

Приложение 4. Европейская модель SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)

Таблица. Европейская шкала суммарного сердечно-сосудистого риска SCORE для стран с высоким уровнем риска.

