

Как выбрать оптимальную фиксированную комбинацию антигипертензивных препаратов первой линии? Преимущества комбинации амлодипина и телмисартана

Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,2*}, Алексей Иванович Кочетков¹,
Василий Николаевич Буторов¹, Ирина Федоровна Кроткова¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

У пациентов с артериальной гипертонией (АГ) крайне важным аспектом эффективности антигипертензивных препаратов (АГП) является не только непосредственное снижение артериального давления (АД), но и стабильный контроль его на протяжении суток, препятствующий избыточным утренним подъемам и повышению вариабельности АД, которые представляют собой признанные факторы сердечно-сосудистого риска. В настоящее время у подавляющего большинства пациентов с АГ ведущей стратегией антигипертензивной терапии является назначение фиксированных комбинаций (ФК) АГП. В число комбинаций первой линии, показанных широкому кругу пациентов с АГ при отсутствии особых клинических ситуаций, входит ФК амлодипина и телмисартана. Отличительными особенностями данных препаратов, с одной стороны, являются уникальные фармакологические свойства, заключающиеся в сверхдлительном антигипертензивном эффекте, превосходящим таковой у прочих представителей их классов, а с другой стороны – обширнейшая доказательная база клинических исследований, подтверждающая их высокий антигипертензивный и органопротективный потенциал и непревзойденные возможности в снижении сердечно-сосудистого риска. Для оценки выраженности антигипертензивного эффекта препаратов предложен ряд показателей, из них наиболее рациональным и информативным служит индекс сглаженности, рассчитываемый по данным суточного мониторирования АД. Индекс сглаженности характеризует как степень снижения АД в течение суток, так и распределение его на протяжении периода мониторирования. Данный индекс обратно коррелирует с динамикой вариабельности АД, а также обладает предиктивной ценностью в отношении регресса поражения органов-мишеней на фоне применения тех или иных АГП. ФК амлодипина и телмисартана изучалась в большом количестве работ, в том числе сравнительных с прочими АГП. В них был показан ее непосредственный мощный антигипертензивный эффект и выраженное благоприятное влияние на динамику индекса сглаженности, что демонстрирует стабильный контроль АД на протяжении суток (особенно в наиболее опасные утренние часы) и снижение его вариабельности. В силу этого можно говорить, что ФК амлодипина и телмисартана полностью соответствует требованиям современных клинических рекомендаций по АГ, позволяет эффективно снижать сердечно-сосудистый риск и улучшать прогноз у пациентов с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, суточное мониторирование артериального давления, индекс сглаженности, фиксированные комбинации, телмисартан, амлодипин.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Буторов В.Н., Кроткова И.Ф. Как выбрать оптимальную фиксированную комбинацию антигипертензивных препаратов первой линии? Преимущества комбинации амлодипина и телмисартана. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):614-622. DOI:10.20996/1819-6446-2020-07-01

How to Choose the Optimal Single-Pill Combination of the First-Line Antihypertensive Drugs? The Benefits of Amlodipine and Telmisartan Combination

Olga D. Ostroumova^{1,2*}, Alexey I. Kochetkov¹, Vasilii N. Butorov¹, Irina F. Krotkova¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 125993 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

In patients with arterial hypertension (AH), an extremely important measure of the effectiveness of antihypertensive drugs (AHD) is not only a direct decrease in blood pressure (BP), but also its stable control throughout the 24 hours, preventing excessive morning surge and increased BP variability, which in turn are recognized cardiovascular risk factors. Currently, in the vast majority of hypertensive patients, the main antihypertensive therapy approach is using single-pill combinations (SPC) of AHD. Among the first-line combinations for a wide range of patients with AH and no special clinical conditions is amlodipine/telmisartan SPC. Distinctive features of these drugs, on the one hand, are unique pharmacological properties, consisting in an ultra-long antihypertensive effects, superior to other AHD in their classes; and on the other hand, there is a large body of evidence from numerous clinical trials confirming their high antihypertensive and target-organ protective potential as well as excellent capabilities in cardiovascular risk reduction. To assess the AHD effectiveness extent, several parameters have been proposed, of which the most rational and useful is the smoothness index, calculated using the ambulatory blood pressure monitoring data. Smoothness index describes both the degree of BP reduction and its distribution during the monitoring period. This index inversely associates with the changes in BP variability, and has predictive value in relation to the hypertension-mediated organ damage regression during different antihypertensive regimens. Amlodipine/telmisartan SPC has also been studied in many trials, including comparative ones with other AHD. In these works its direct powerful antihypertensive effect and a pronounced beneficial impact on the smoothness index have been proved, demonstrating stable BP control throughout the 24 hours (especially in the most dangerous morning hours), and also a decrease in BP variability. Therefore, amlodipine/telmisartan SPC can effectively reduce cardiovascular risk and improve prognosis in patients with AH.

Keywords: arterial hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, smoothness index, single-pill combinations, telmisartan, amlodipine.

For citation: Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Butorov V.N., Krotkova I.F. How to Choose the Optimal Single-Pill Combination of the First-Line Antihypertensive Drugs? The Benefits of Amlodipine and Telmisartan Combination. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):614-622. DOI:10.20996/1819-6446-2020-07-01

Received/Поступила: 14.04.2020

Accepted/Принята в печать: 15.06.2020

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
ostroumova.olga@mail.ru

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из ведущих общемировых факторов риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, которые являются главными причинами смертности и заболеваемости [1,2]. Эффективное снижение и поддержание на целевом уровне артериального давления (АД) позволяет улучшить прогноз для пациента независимо от возраста и пола [1,2]. Известно, что повышение систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт.ст. сокращает продолжительность жизни как мужчин, так и женщин приблизительно на 12 лет, а диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. лишает мужчин 8,5 лет, а женщин – 6,4 лет жизни [3]. Каждые 20 мм рт.ст. повышенного САД и каждые 10 мм рт.ст. повышенного ДАД увеличивают смертность от ишемической болезни сердца и инсульта в 2 раза [4]. На довольно высоком уровне находится и распространенность АГ: в Российской Федерации по данным исследований ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ-2 она составляет 44-50% [3,5]. Несмотря на доказанное и высоко значимое благоприятное влияние контроля АД на прогноз среди лиц, длительное время проживающих в России, контролируют АД на уровне менее 140/90 мм рт.ст. лишь около 25% больных [3].

С клинко-прогностической точки зрения, кроме эффективного снижения АД и поддержания его на целевом уровне, значимым является его утренняя динамика, а также повышенная вариабельность. Говоря о первых часах после пробуждения, следует отметить, что именно в это время наблюдается наибольшее число инфарктов миокарда, инсультов, внезапных сердечных смертей, эпизодов безболевой ишемии миокарда и других неблагоприятных событий [6-9]. Кроме того, показана ассоциация избыточной величины утреннего подъема АД с поражением органов-мишеней при АГ – с гипертрофией миокарда левого желудочка, его диастолической дисфункцией, утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий и их атеросклеротическим поражением, с микроальбуминурией, нарушением когнитивных функций и возникновением «бессимптомных» гиперинтенсивных очагов в белом веществе головного мозга [9]. Сходным образом избыточные колебания АД или его повышенная вариабельность ассоциируется с повышением смертности, развитием поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений (в том числе – инфаркта миокарда и инсульта), причем, не только у пациентов с АГ, но и у больных с сахарным диабетом и хронической болезнью почек [10-20]. Кроме того, вариабельность АД связана с жесткостью крупных артерий, тем самым влияя на риск неблагоприятных событий [21]. С позиций риска развития сердечно-сосудистых осложнений стойкий

контроль АД как в ранние утренние часы (первые часы после пробуждения) так и на протяжении суток крайне важен, а это, в свою очередь, зависит от наличия у АГП стабильного антигипертензивного эффекта.

В 2018 г. вышел новый пересмотр Европейских рекомендаций по ведению пациентов с АГ [2], а в 2020 г. были опубликованы новые клинические рекомендации Минздрава РФ «Артериальная гипертензия у взрослых» [1]. В обоих документах основополагающим принципом медикаментозного контроля АД является назначение двухкомпонентной комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) в форме фиксированной комбинации (ФК) уже на старте лечения подавляющему большинству пациентов [1,2]. В сравнении с предыдущей редакцией рекомендаций экспертами расширен контингент тех пациентов, кому показано инициирование АГТ с комбинации двух АГП. Теперь это все больные с АГ 2 степени и выше, а также, как и ранее, лица с 1 степенью повышения АД с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [2]. В обновленных рекомендациях подчеркивается необходимость назначения комбинированной АГТ именно в форме одной таблетки, поскольку такой подход обладает рядом существенных преимуществ – среди них изначальная рациональность комбинации АГП, уменьшение риска развития нежелательных реакций и повышение приверженности пациента к лечению [1,2].

В Российских и Европейских рекомендациях по АГ [1,2] постулируется, что при отсутствии особых клинических ситуаций одной из ФК первой линии является сочетание блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) и дигидропиридинового антагониста кальция (АК). Оба класса АГП включают в себя различных представителей, так или иначе отличающихся между собой по фармакологическим свойствам и доказательной базе клинической эффективности и безопасности, в связи с чем абсолютно логично возникает вопрос о выборе наилучшего препарата в каждом из классов и, следовательно, лучшей ФК. Среди БРА и АК эталонными АГП можно по праву назвать, соответственно, телмисартан и амлодипин, благодаря их длительному опыту клинического применения, обширной доказательной базе эффективности и безопасности, а также дополнительным органопротективным свойствам, выходящим за рамки антигипертензивных свойств. На фоне применения данных препаратов обеспечивается снижение сердечно-сосудистого риска и улучшение прогноза для пациента. Исходя из этого, стоит более подробно представить возможности данных АГП в решении вопроса достижения целевого АД и удержания стабильного контроля АД в течение суток.

Антигипертензивная эффективность и переносимость ФК амлодипин/телмисартан в клинической практике

И телмисартан, и амлодипин являются препаратами со сверхдлительным действием – период их полувыведения составляет соответственно 24-30 ч и 35-50 ч [22-26], поэтому они обеспечивают мощный антигипертензивный эффект в течение суток, предотвращая избыточные флуктуации АД и контролируя его уровень в наиболее опасные утренние часы. Следует отметить, что ФК амлодипин/телмисартан обладает выраженным антигипертензивным эффектом, что было доказано в ряде исследований [27, 28].

Так, в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании изучалась эффективность и безопасность 3 схем АГТ – монотерапии амлодипином 10 мг, ФК амлодипин/телмисартан в дозах 10+40 мг или 10+80 мг у больных с АГ, не достигших контроля АД после вводной терапии амлодипином 10 мг (n=947, средний возраст 56,5 лет; средний исходный уровень АД до вводной терапии амлодипином 10 мг – 158,6±11,6/101,2±5,0 мм рт.ст., после терапии амлодипином 10 мг – 146,9±10,3/95,6±4,0 мм рт.ст.) [27]. Период наблюдения равнялся 8 нед. В результате было обнаружено, что в группах ФК амлодипин/телмисартан 10+80 мг и 10+40 мг по сравнению с лечением амлодипином 10 мг имело место статистически значимо (p<0,001 во всех случаях) более выраженное снижение офисного САД/ДАД соответственно, на -3,9/-2,8 мм рт.ст. и -3,7/-2,8 мм рт.ст., а также более высокая частота достижения целевого АД (<140/90 мм рт.ст.) – 60,3/66,5% и 58,8/63,7% для групп ФК амлодипин/телмисартан и 50,2/51,1% для монотерапии амлодипином. Нежелательные реакции в виде периферических отеков встречались редко (6,7-8,5%), и их частота статистически значимо не различалась между группами.

В другом многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании также изучалась эффективность и переносимость ФК амлодипин/телмисартан в сравнении с монотерапией амлодипином, но у пациентов с АГ 2 степени [28]. Больным назначали ФК амлодипин/телмисартан в дозе 5+40 мг или монотерапию амлодипином в дозе 5 мг. Средний возраст участников исследования в группах составил, соответственно, 50 и 51 год, сахарный диабет имели 25% и 27%. В конце периода наблюдения (12 нед) в группе комбинированной АГТ в сравнении с монотерапией амлодипином отмечалось статистически значимо более выраженное (p<0,05) снижение САД/ДАД по сравнению с исходным уровнем, соответственно, на -27,4%/-20,1% и на -16,6%/-13,3%. На фоне приема ФК амлодипин/телмисартан ответ на терапию (достижение САД/ДАД<130/80 мм рт.ст.) наблю-

дался у 87,3% больных, на фоне применения амлодипина – у 69,3% (p<0,05). Оба режима терапии хорошо переносились, и не было отмечено статистически значимых различий в частоте нежелательных лекарственных реакций между группами. Вместе с тем в группе монотерапии амлодипином отмечалась тенденция к большей частоте развития периферических отеков – 13,5%, против 8,5% в группе ФК амлодипин/телмисартан.

Еще в одной работе [29] у больных с легкой и умеренной АГ (n=96) выполнялся сравнительный анализ эффективности АГТ ФК амлодипин/телмисартан в низкой дозе (5+40 мг) и монотерапии ее отдельными компонентами в высоких дозах – амлодипином 10 мг и телмисартаном 80 мг. В конце периода наблюдения (2 мес) во всех 3 группах наблюдалось статистически значимое снижение САД/ДАД (p<0,001), но наиболее выраженное его снижение произошло на фоне использования низких доз ФК амлодипин/телмисартан – -27,1/-17,7 мм рт.ст., против -21,8/-16,0 мм рт.ст. в группе телмисартана 80 мг и -24,4/-10,8 мм рт.ст. в группе амлодипина. На фоне использования ФК амлодипин/телмисартан обнаружено статистически значимо более выраженное снижение САД по сравнению с монотерапией телмисартаном и статистически значимо более существенное снижение ДАД по сравнению с лечением амлодипином (значения «р» авторами в этом случае не приводятся). Наибольшее число нежелательных лекарственных реакций отмечалось при применении амлодипина в режиме монотерапии (отеки лодыжек, констипация, слабость, головная боль). Исследователи пришли к выводу, что у больных с АГ использование низких доз ФК телмисартан/амлодипин обладает лучшей антигипертензивной эффективностью, более благоприятным профилем безопасности в сравнении с монотерапией высокими дозами ее отдельных компонентов.

ФК амлодипин/телмисартан подтвердила свою высокую эффективность также и у пациентов с тяжелой АГ. В международном двойном слепом рандомизированном исследовании [30] выполнялся сравнительный анализ антигипертензивной эффективности и безопасности АГТ ФК амлодипин/телмисартан 10+80 мг и схем монотерапии амлодипином 10 мг или телмисартаном 80 мг у 858 больных (средний возраст 58,2±10,3 лет; среднее исходное АД 185,4/103,3 мм рт.ст.). В конце периода наблюдения (8 нед) было выявлено, что терапия ФК амлодипин/телмисартан приводит к статистически более значимому снижению АД (ΔСАД/ДАД -47,5/-18,7 мм рт.ст.) в сравнении с монотерапией телмисартаном (p<0,0001) и амлодипином (p=0,0002). Преимущество ФК амлодипин/телмисартан было отмечено уже на первой неделе применения. Следовательно, ФК амлодипин/телмисартан

обладает не только более выраженным, но и более быстрым антигипертензивным эффектом по сравнению с монотерапией ее отдельными компонентами. В дополнение к этому в группе комбинированной АГТ наблюдалась наибольшая частота ответа на лечение и частота достижения целевого АД. Терапия ФК амлодипин/телмисартан отличалась хорошей переносимостью с меньшим числом нежелательных лекарственных реакций (12,6% против 16,4% в группе амлодипина), в том числе – отеков лодыжек и стоп (9,3% – в группе ФК, 13,2% – в группе амлодипина).

T.W Littlejohn и соавт. [31] выполнили двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в формате дизайна 4×4, в котором анализировалась эффективность и безопасность двухкомпонентной АГТ в виде всех возможных комбинаций телмисартана в дозах 20, 40, 80 мг и амлодипина в дозах 2,5, 5, 10 мг и плацебо-вариантов этих АГП (в общей сложности – 16 режимов терапии). Период наблюдения равнялся 8 нед. В исследование вошли больные с АГ 1-2 стадии (n=1461; средний возраст 53,1 года; среднее АД 153,2/101,7 мм рт.ст.). В результате было обнаружено, что более выраженное снижение АД происходило в группах комбинированной АГТ, а максимальное снижение САД/ДАД отмечалось на фоне использования телмисартана 80 мг в комбинации с амлодипином 10 мг – -26,4/-20,1 мм рт.ст. (p<0,05 по сравнению с монотерапией). Частота контроля АД (САД <140 мм рт.ст и ДАД <90 мм рт.ст.) также была наилучшей в группе телмисартан 80 мг+амлодипин 10 мг – 76,5%. Периферические отеки наиболее часто регистрировались в группе монотерапии амлодипином 10 мг (у 17,8% участников). В группе телмисартан 40 мг+амлодипин 10 мг этот показатель равнялся 6,2%, в группе телмисартан 80 мг+амлодипин 10 мг – 11,3%.

Преимущества данной комбинированной терапии являлись также предметом *post hoc* анализа S. Neldam и соавт. [32] восьми рандомизированных исследований, в которых сравнивалась антигипертензивная эффективность комбинаций амлодипина 5 или 10 мг и телмисартана 40 или 80 мг с монотерапией этими препаратами. По результатам анализа результатов 5100 пациентов было установлено, что у больных, которым со старта назначалась комбинированная АГТ, отмечалось статистически значимо более выраженное снижение САД и ДАД (p<0,0001) и чаще достигались целевые значения АД (p<0,05).

Говоря о профиле безопасности, также необходимо представить данные R. Fogari и соавт. [33], которые установили, что добавление телмисартана к лечению амлодипином существенно уменьшает частоту возникновения отеков лодыжек и стоп. В данное рандомизированное проспективное открытое исследование

было включено 75 пациентов в возрасте 30-75 лет с неосложненной АГ 1-2 степени. Участники по перекрестной схеме получали монотерапию амлодипином 10 мг или телмисартаном в дозе 80 мг, или их свободной комбинацией. Продолжительность каждого из периодов терапии составляла 6 недель, между собой они разделялись 2х-недельными этапами приема плацебо. В результате было обнаружено, что на фоне комбинированной АГТ происходит наиболее выраженное снижение САД/ДАД (-28,1/-21,7 мм рт.ст.) в сравнении с обеими схемами монотерапии. При применении амлодипина 10 мг объем лодыжек и стоп увеличивается на 26,7%, претибальное подкожное давление возрастало на 83,2% (p<0,01 в обоих случаях), а добавление к лечению телмисартана 80 мг вело к статистически значимо менее выраженному повышению обоих показателей – их прирост составлял 7,9% и 23,8%, соответственно (p<0,01 в сравнении с монотерапией амлодипином).

Эффективный контроль АД и его стабильность в течение суток (данные СМАД) на фоне лечения амлодипином и телмисартаном

Фармакокинетические особенности обуславливают способность АГП амлодипина и телмисартана обеспечивать стойкий контроль АД в течение суток и плавный (стабильный) его профиль. Как уже было указано выше, оба компонента ФК амлодипин/телмисартан имеют сверхдлительный период полувыведения, а телмисартан также обладает наивысшей аффинностью среди БРА к рецепторам ангиотензина II [23,24]. Для оценки данных аспектов влияния АГП на суточную кривую АД предложен ряд индексов. В 1988 г. управление по надзору за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration) ввело индекс длительности антигипертензивной активности препаратов, базировавшийся на отношении уровней АД при наименьшем содержании в крови АГП перед моментом приема очередной дозы к АД при пиковой наивысшей концентрации препарата в крови (отношение Т/Р – «trough-to-peak») [34]. Однако данный индекс имел ряд существенных ограничений: прежде всего, он не был информативен в отношении характера антигипертензивного эффекта на протяжении всех 24 ч между приемами АГП, не учитывал вариабельность и распределение АД, и оценивал его уровень за два относительно коротких временных промежутка в течение суток [34-36]. В связи с этим для преодоления описанных недостатков был разработан индекс сглаженности (ИС, smoothness index) [35]. Для его расчета необходимо двукратное выполнение суточного мониторинга АД (СМАД) – исходно до начала АГТ и затем – на фоне ее. ИС оценивают

отдельно для САД и для ДАД. В ходе СМАД определяют среднечасовые значения САД и ДАД за каждый час, затем определяют разницу (уровень снижения) АД за каждый час, вычисляют средний показатель (среднее арифметическое) таких среднечасовых снижений за сутки и делят его на их стандартное отклонение. Полученное частное и является ИС [35,36]. Соответственно, при большем снижении АД за сутки и меньшей выраженности скачков АД будут наблюдаться более высокие значения ИС, и именно более высокие его показатели, превышающие «1», наиболее желаемы при проведении АГТ, поскольку они будут говорить о мощном и в то же время стабильном антигипертензивном эффекте [37]. В отличие от соотношения АД по параметру Т/Р ИС несет в себе информацию как о степени снижения АД в течение суток, так и о распределении его на протяжении мониторинга АД. ИС обратно коррелирует с динамикой вариабельности АД на фоне АГТ, а также показано [36], что ИС служит независимым предиктором регресса выраженности поражения органов-мишеней при приеме АГП. В частности, в 2-х исследованиях ИС ассоциировался со снижением массы миокарда левого желудочка, а также со снижением толщины стенок сонных артерий [34,38]. Примечательно, что в этих работах взаимосвязей регресса поражения органов-мишеней с изменением уровня офисного или среднесуточного АД, равно как и с отношением Т/Р, выявлено не было.

Выше уже рассмотрены преимущества ФК амлодипин/телмисартан с точки зрения антигипертензивных свойств, и далее нам бы хотелось представить ее влияние на ИС, поскольку в нем заключена комплексная оценка эффективности АГП, а также присутствует предиктивная ценность в отношении органопротекции.

В рамках описанного выше двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с дизайном 4x4 T.W. Littlejohn и соавт. [31] был проведен *post hoc* анализ [36,39], в котором рассчитывался ИС для 440 пациентов (средний возраст 53 года, исходное среднесуточное АД 143,1/87,4 мм рт.ст.) с наличием данных СМАД, получавших амлодипин в дозах 5 или 10 мг и телмисартан 40 или 80 мг. В этой работе впервые продемонстрирована зависимость стабильного контроля АД, выраженная через ИС, от дозы АГП, наибольшая эффективность терапии наблюдалась при комбинации амлодипина с телмисартаном как двух препаратов со сверхдлительным действием – именно на фоне применения их комбинации значение ИС превышало «1». Так, в группе плацебо ИС для САД и ДАД составлял, соответственно, 0,10 и 0,01, в группе монотерапии амлодипином 5 мг – 0,88 и 0,61; в группе амлодипина 10 мг – 1,08 и 0,78; в группе телмисартана 40 мг – 0,80 и 0,61;

в группе телмисартана 80 мг – 0,95 и 0,74; в группе ФК амлодипин/телмисартан 5+40 – 1,46 и 1,08; в группе ФК амлодипин/телмисартан 10+40 – 1,67 и 1,29; в группе ФК амлодипин/телмисартан 5+80 – 1,65 и 1,42; наконец, в группе ФК амлодипин/телмисартан 10+80 – 2,03 и 1,54. Следует отметить, что в группах ФК амлодипин/телмисартан ИС был статистически значимо выше ($p < 0,05$) по сравнению с режимами монотерапии, а в сравнении с монотерапией амлодипином 10 мг в группе ФК амлодипин/телмисартан 10+80 ИС был выше приблизительно в 2 раза.

Заслуживает также внимания метаанализ G. Parati и соавт. [40], в котором изучалась стабильная антигипертензивная эффективность различных АГП в течение суток на основе расчета ИС. В метаанализ вошли данные клинической программы по изучению телмисартана с использованием СМАД (Teimisartan ambulatory blood pressure monitoring clinical programme). Авторами были отобраны 11 проспективных рандомизированных контролируемых исследований ($n=5188$), из которых 3 являлись плацебо-контролируемыми, 5 представляли собой двойные-слепые работы, и 6 имели открытый дизайн. Период наблюдения варьировал от 4 до 14 нед. Режимы АГТ включали в себя монотерапию телмисартаном 40 и 80 мг, лозартаном 50 мг, валсартаном 80 и 160 мг, рамиприлом 10 мг, амлодипином 5 мг, а также комбинированную терапию указанными выше блокаторами рецепторов ангиотензина II в сочетании с гидрохлортиазидом (ГХТ) 12,5 и 25 мг. В результате было обнаружено, что ИС для САД и ДАД статистически значимо ($p < 0,0001$ во всех случаях) взаимосвязаны с выраженностью снижения САД ($r=0,912$) и ДАД ($r=0,918$) и стандартными отклонениями этих параметров (соответственно, $r=-0,270$ и $r=-0,280$). Такие результаты указывают на устойчивое соответствие ИС динамики АД на фоне применения АГП и несколько в меньшей степени – распределению последнего на протяжении суток. Авторы также установили, что на фоне применения телмисартана 80 мг отмечаются статистически значимо ($p < 0,05$) наиболее высокие значения ИС по сравнению с прочими режимами монотерапии АГП. Все режимы комбинированной АГТ характеризовались более высоким ИС в сравнении с монотерапией. Таким образом, авторы пришли к выводу, что терапия телмисартаном и амлодипином ассоциируется с наиболее благоприятной динамикой ИС.

В другом объединенном анализе [37] 10 клинических исследований изучалось влияние на ИС ФК амлодипин/телмисартан в вариантах сочетания доз 5+40/10+40/5+80/10+80 мг, монотерапии отдельными АГП в максимальных дозах – амлодипином 10 мг, рамиприл 10 мг, телмисартан 80 мг, валсартан 160 мг, а также плацебо. В данный *post hoc* анализ

вошли 4294 пациента, средний возраст $54,2 \pm 10,2$ лет, среднее исходное офисное АД $155,0 \pm 12,3 / 99,4 \pm 5,0$ мм рт.ст. Медиана периода наблюдения составляла 60 дней. Среднее значение ИС для САД/ДАД в целом на фоне применения ФК амлодипин/телмисартан было статистически значимо ($p < 0,0001$) выше (соответственно $1,81 / 1,51$) по сравнению с группами монотерапии телмисартаном 80 мг – $1,12 / 0,90$; амлодипином 10 мг – $1,33 / 1,09$; валсартаном 160 мг – $1,01 / 0,81$; рамиприлом 10 мг – $0,83 / 0,63$; плацебо – $0,23 / 0,18$. Следовательно, именно при использовании ФК амлодипин/телмисартан у пациентов достигался мощный и стойкий контроль АД на протяжении всех суток с более благоприятным балансом снижения его уровня и вариабельности.

Необходимо подчеркнуть, что телмисартан обладает также обширной доказательной базой клинических исследований, подтверждающих его лучшую антигипертензивную эффективность на протяжении всех суток при сравнении с другими АГП, включая ранние утренние часы и моменты пропуска дозы [41-43].

Говоря о способности телмисартана и его сочетания с амлодипином контролировать АД в ранние утренние часы, следует привести результаты метаанализа D.H. Smith с соавт. [44] 2-х рандомизированных двойных-слепых сравнительных исследований стабильной антигипертензивной эффективности (по данным СМАД) телмисартана 40-80 мг и лозартана 100 мг ($n=720$, период наблюдения 8 нед). В последние 6 ч действия АГП в группе телмисартан по сравнению с пациентами, получающими лозартан, отмечалось статистически значимо более выраженное снижение ДАД – $-6,6 \pm 0,4$ мм рт.ст. и $-5,1 \pm 0,4$ мм рт.ст., соответственно, $p < 0,01$, и САД – $-9,9 \pm 0,6$ мм рт.ст. и $-7,8 \pm 0,6$ мм рт.ст., соответственно, $p=0,01$. В дополнение к этому, на фоне применения телмисартана наблюдались более низкие средние почасовые уровни САД и ДАД за весь период мониторингования. Необходимо отметить, что имеются и другие сравнительные исследования телмисартана с лозартаном [45], эпросартаном [46], в которых телмисартан превосходил препараты сравнения по контролю АД в течение суток по данным СМАД.

Одной из целей другого рандомизированного проспективного открытого исследования со слепыми конечными точками [47] являлся сравнительный анализ антигипертензивной эффективности ФК ГХТ 12,5 мг/телмисартан 80 мг и ФК ГХТ 12,5 мг/лизиноприл 20 мг у пациентов пожилого возраста с АГ ($n=160$; средний возраст 67,6 лет). На фоне лечения обеими ФК произошло статистически значимое снижение АД по данным СМАД. Однако в группе ФК ГХТ/телмисартан, по сравнению с группой ФК ГХТ/лизиноприл, в конце периода наблюдения (24 нед) отмечался ста-

тистически значимо более выраженный антигипертензивный эффект: в большей степени снизились среднесуточное САД и ДАД (соответственно, до $129,3 / 75,0$ мм рт.ст. и до $131,7 / 76,9$ мм рт.ст.; $p < 0,05$ между группами для обоих показателей), а также среднедневное (соответственно, до $133,1 / 78,1$ мм рт.ст. и $135,4 / 79,8$ мм рт.ст.; $p < 0,05$ в обоих случаях) и средненочное АД ($117,4 / 66,2$ мм рт.ст. и $119,8 / 119,8$; $p < 0,05$ для САД и для ДАД). В дополнение к этому в группе ФК ГХТ/телмисартан, по сравнению с пациентами, принимавшими ФК ГХТ/лизиноприл, наблюдалась тенденция к увеличению индекса сглаженности для САД (соответственно, $2,69 / 2,44$) и для ДАД ($2,32 / 2,08$).

В многоцентровых рандомизированных исследованиях PRISMA I и II (The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring) [48,49] у пациентов с АГ 1-2 степени с помощью СМАД сравнивали антигипертензивную эффективность телмисартана в дозе 40-80 мг/сут и рамиприла в дозе 2,5-10 мг/сут. По итогам PRISMA I и II был выполнен объединенный анализ [50], в который вошли 802 пациента, принимавших телмисартан, и 811 больных, получавших рамиприл (средний возраст около 53 лет). В конце периода наблюдения (14 нед) в группе телмисартана наблюдалось статистически значимо большее снижение АД в последние 6 ч действия препарата по сравнению с больными, получавшими рамиприл; различия между группами для САД – $-4,1$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$), для ДАД – $-3,02$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$). Следует отметить, что статистически значимые различия в рассматриваемых параметрах наблюдались между группами уже на 8-й неделе лечения. Телмисартан обеспечивал также статистически значимо более выраженное снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного АД. В частности, при сравнении подгруппы пациентов, принимавших телмисартан в дозе 80 мг, с больными, получавшими рамиприл 10 мг, различия для САД/ДАД составили $-3,1 / -2,4$ мм рт.ст., $-3,0 / -2,5$ мм рт.ст. и $-3,2 / -2,3$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$ во всех случаях), соответственно.

Говоря о втором компоненте ФК амлодипин/телмисартан, хочется отметить, что стабильный и длительный антигипертензивный эффект амлодипина был продемонстрирован, в частности, в рандомизированном двойном-слепом исследовании J.S. Smilde [51]. В данной работе сравнивались два режима монотерапии: амлодипином и фелодипином замедленного высвобождения, также оценивалось влияние пропущенной одной и последовательно второй пропущенной дозы каждого препарата на динамику АД. Общий период наблюдения равнялся 12 нед. В исследование

вошли 48 больных (по 24 человека в каждой группе), средний возраст пациентов составлял около 56 лет. Исходное офисное АД в группах амлодипина и фелодипина равнялось, соответственно, 161/101 мм рт.ст. и 164/101 мм рт.ст. После пропуска первой дозы препаратов на 12-й неделе среднесуточное САД и ДАД по сравнению со своими показателями на 10-й неделе статистически значимо увеличилось только в группе фелодипина, соответственно, на 3,5 мм рт.ст. ($p < 0,01$) и на 2,4 мм рт.ст. ($p < 0,05$). После пропуска второй дозы в группе фелодипина увеличение среднесуточного АД по сравнению с его уровнем на 10-й неделе стало еще более выраженным – +5,0 мм рт.ст. для САД и +3,46 мм рт.ст. для ДАД. Далее, в группе фелодипина после второй пропущенной дозы возросло среднее САД в течение первых 2-х ч после пробуждения (на 8 мм рт.ст., $p < 0,01$ по сравнению с 10-й неделей). В то же время в группе амлодипина статистически значимого увеличения АД не отмечено, и авторы пришли к выводу, что амлодипин, благодаря своему сверхдлительному антигипертензивному эффекту, является препаратом выбора для надежного контроля АД, особенно, у пациентов с неустойчивой приверженностью к АГТ.

В другом исследовании [52] сравнивали антигипертензивную эффективность амлодипина ($n=109$) и нифедипина в виде гастроинтестинальной терапевтической системы ($n=113$) на фоне пропуска 2 доз препаратов. В результате было показано, что увеличение САД и ДАД в течение последних 9 ч действия препаратов в конце вторых суток после пропуска их очередной дозы по отношению к аналогичному временному периоду в конце 12-й недели регулярной терапии исследуемыми препаратами находилось на статистически значимо большем уровне в группе нифедипина (соответственно, +11,2 мм рт.ст. [$p \leq 0,001$ между группами] и +6,0 мм рт.ст. [$p \leq 0,0002$ между группами]) по сравнению с группой амлодипина (соответственно, +4,4 мм рт.ст. и +2,4 мм рт.ст.). Также были обнаружены статистически значимые различия между группами в пользу амлодипина в снижении САД ($p \leq 0,0001$) и ДАД ($p \leq 0,0004$) в последние 9 ч вторых суток после пропуска доз препаратов.

Следует подчеркнуть, что появление ФК амлодипин/телмисартан, сочетающей в себе сверхдлительные антигипертензивные эффекты амлодипина и телмисартана, имеет исключительно важное значение для клинической практики, поскольку, благодаря уникальным свойствам ее компонентов достигается мощный контроль АД на протяжении суток и обеспечивается снижение сердечно-сосудистого риска, ассоциированного с АГ.

Заклучение

Таким образом, на основании представленных в обзоре данных можно сделать ряд выводов.

Важным аспектом эффективности АГТ являются способность АГП обеспечивать быстрое достижение целевого АД и стабильный контроль его в течение суток, так как эти факторы влияют на прогноз. Это возможно благодаря сверхдлительному действию ФК амлодипин/телмисартан, позволяющему удерживать стабильный контроль АД в целевом диапазоне на протяжении суток, и, особенно, в последние часы перед приемом очередной дозы препарата.

В настоящее время имеется ряд показателей, по которым возможно оценить продолжительность антигипертензивного эффекта препарата. Среди них ценным и значимым с клинической точки зрения является ИС, поскольку он учитывает как степень снижения АД в течение каждого часа на протяжении суток, так и его суточную вариабельность. Благодаря сочетанию в ИС таких аспектов влияния АГП на уровень АД, он по праву может считаться интегральным параметром оценки эффективности АГТ, и крайне важно, чтобы последняя способствовала его положительной динамике в виде увеличения больше единицы.

Эталонными препаратами в классах БРА и АК являются телмисартан и амлодипин, а их ФК, согласно действующим рекомендациям, представляет собой комбинацию первой линии для подавляющего большинства пациентов с АГ при отсутствии особых клинических ситуаций. Уникальной особенностью ФК амлодипин/телмисартан служит ее мощный и стабильный антигипертензивный эффект в течение суток, подтвержденный в большом количестве клинических исследований, а также выраженное положительное влияние на ИС, что в очередной раз доказывает ее высокую эффективность в контроле АД на протяжении суток и обеспечивает на фоне приема данной комбинации улучшение прогноза и снижение сердечно-сосудистого риска для больного.

Новым препаратом ФК амлодипин/телмисартан является Телмиста АМ (КРКА, Ново-место, Словения). Благодаря доказанной высокой антигипертензивной эффективности компонентов Телмисты АМ и их выраженному положительному влиянию на ИС, можно ожидать, что использование в реальной клинической практике данного препарата позволит достичь стабильного контроля АД у широкого круга пациентов с АГ и, как следствие, улучшить прогноз и качество жизни.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией КРКА, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by KRKA, but it did not affect own opinion of the authors.

References / Литература

1. Clinical guidelines of the Russian Ministry of Health "Arterial hypertension in adults" [cited by Jun 27, 2020]. Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/687> (In Russ.) [Клинические рекомендации Минздрава Российской Федерации «Артериальная гипертензия у взрослых»] [цитировано 27.06.2020]. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/687>.
2. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al.; ESC Scientific Document Group. 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(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
3. Balanova Y.A., Shalnova S.A., Imaeva A.E., et al. on behalf of ESSE-RF-2 researchers. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE-RF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450-66 (In Russ.) [Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ-2. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):450-66]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
4. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Prospective Studies Collaboration. Lancet*. 2002;360(9349):1903-13. DOI:10.1016/S0140-6736(02)11911-8.
5. Erina A.M., Rotar O.P., Solntsev V.N., et al. Epidemiology of Arterial Hypertension in Russian Federation - Importance of Choice of Criteria of Diagnosis. *Kardiologiya*. 2019;59(6):5-11 (In Russ.) [Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н., и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации - важность выбора критериев диагностики. Кардиология. 2019;59(6):5-11]. DOI:10.18087/cardio.2019.6.2595.
6. Peixoto A.J., White W.B. Circadian blood pressure: clinical implications based on the pathophysiology of its variability. *Kidney Int*. 2007;71(9):855-60. DOI:10.1038/sj.ki.5002130.
7. Willich S.N., Levy D., Rocco M.B., et al. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Cardiol*. 1987;60:801-6. DOI:10.1016/0002-9149(87)91027-7.
8. Elliott W.J. Circadian variation in the timing of stroke onset. A meta-analysis. *Stroke*. 1998;29:992-6. DOI:10.1161/01.STR.29.5.992.
9. Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. *Hypertension*. 2010;56(5):765-73. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157149.
10. Höcht C. Blood Pressure Variability: Prognostic Value and Therapeutic Implications. *ISRN Hypertension*. 2013;2013:article ID 398485. DOI:10.5402/2013/398485.
11. Parati G., Pomidossi G., Albini F., et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *Journal of Hypertension*. 1987;5(1):93-8. DOI:10.1097/00004872-198702000-00013.
12. Mancia G., Parati G., Hennig M., et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Journal of Hypertension*. 2001;19(11):1981-9. DOI:10.1097/00004872-200111000-00008.
13. Segal R., Corrao G., Bombelli M., et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study. *Hypertension* 2002;39(2):710-14. DOI:10.1161/hy0202.104376.
14. McMullan C.J., Bakris G.L., Phillips R.A., Forman J.P. Association of BP variability with mortality among African Americans with CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2013;8(5):731-8. DOI:10.2215/CJN.10131012.
15. Kawai T., Ohishi M., Kamide K. Differences between daytime and nighttime blood pressure variability regarding systemic atherosclerotic change and renal function. *Hypertension Research*. 2013;36(3):232-9. DOI:10.1038/hr.2012.162.
16. Schillaci G., Bilo G., Pucci G., et al. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases. *Hypertension*. 2012;60(2):369-77. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197491.
17. Schutte A.E., Schutte R., Huisman H.W., et al. Blood pressure variability is significantly associated with ECG left ventricular mass in normotensive Africans: The SABPA Study. *Hypertension Research*. 2011;34(10):1127-34. DOI:10.1038/hr.2011.104.
18. Sakakura K., Ishikawa J., Okuno M., et al. Exaggerated ambulatory blood pressure variability is associated with cognitive dysfunction in the very elderly and quality of life in the younger elderly. *American Journal of Hypertension*. 2007;20(7):720-7. DOI:10.1016/j.amjhyper.2007.02.001.
19. Parati G., Ulian L., Santucci C., et al. Blood pressure variability, cardiovascular risk and antihypertensive treatment. *J Hypertens Suppl*. 1995;13(4):S27-S34. DOI:10.1097/00004872-199512002-00005.
20. Frattola A., Parati G., Cuspidi C. et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens*. 1993;11(10):1133-7. DOI:10.1097/00004872-199310000-00019.
21. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895-906. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
22. Burnier M. Telmisartan: a different angiotensin II receptor blocker protecting a different population? *J Int Med Res*. 2009;37(6):1662-79. DOI:10.1177/147323000903700602.
23. Kakuta H., Sudoh K., Sasamata M., Yamagishi S. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2005;25(1):41-6.
24. Abraham H.M., White C.M., White W.B. The comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management of hypertension and other cardiovascular diseases. *Drug Saf*. 2015;38(1):33-54. DOI:10.1007/s40264-014-0239-7.
25. Stangier J., Su C.A., van Heiningen P.N., et al. Inhibitory effect of telmisartan on the blood pressure response to angiotensin II challenge. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;38(5):672-85. DOI:10.1097/00005344-200111000-00004.
26. Radchenko A.D. Some aspects of dihydropyridine calcium antagonists in the treatment of hypertension. Part 1. *Arterialnaya Gipertenziya*. 2013;5(31):81-98 (In Russ.) [Радченко А.Д. Некоторые аспекты применения дигидропиридиновых антагонистов кальция в лечении артериальной гипертензии. Часть 1. Артериальная гипертензия. 2013;5(31):81-98].
27. Neldam S., Edwards C., Jones R.; TEAMSTA-10 Investigators. Switching patients with uncontrolled hypertension on amlodipine 10 mg to single-pill combinations of telmisartan and amlodipine: results of the TEAMSTA-10 study. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(11):2145-53. DOI:10.1185/03007995.2011.624089.
28. Sharma A., Bagchi A., Kinagi S.B., et al. Results of a comparative, phase III, 12-week, multicenter, prospective, randomized, double-blind assessment of the efficacy and tolerability of a fixed-dose combination of telmisartan and amlodipine versus amlodipine monotherapy in Indian adults with stage II hypertension. *Clin Ther*. 2007;29(12):2667-76. DOI:10.1016/j.clinthera.2007.12.017.
29. Goyal J., Khan Z.Y., Upadhyaya P., et al. Comparative study of high dose mono-therapy of amlodipine or telmisartan, and their low dose combination in mild to moderate hypertension. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(6):HC08-11. DOI:10.7860/JCDR/2014/9352.4500.
30. Neutel J.M., Mancia G., Black H.R., et al. Single-pill combination of telmisartan/amlodipine in patients with severe hypertension: results from the TEAMSTA severe HTN study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(4):206-15. DOI:10.1111/j.1751-7176.2012.00595.x.
31. Littlejohn T.W. 3rd, Majul C.R., Olvera R., et al. Results of treatment with telmisartan-amlodipine in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11(4):207-13. DOI:10.1111/j.1751-7176.2009.00098.x.
32. Neldam S., Dahlöf B., Oigman W., Schumacher H. Early combination therapy with telmisartan plus amlodipine for rapid achievement of blood pressure goals. *Int J Clin Pract*. 2013;67(9):843-52. DOI:10.1111/ijcp.12180.
33. Fogari R., Zoppi A., Maffioli P., et al. Effect of telmisartan addition to amlodipine on ankle edema development in treating hypertensive patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(16):2441-8. DOI:10.1517/14656566.2011.623698.
34. Rizzoni D., Muesan M.L., Salvetti M., et al. The smoothness index, but not the trough-to-peak ratio predicts changes in carotid artery wall thickness during antihypertensive treatment. *J Hypertens*. 2001;19(4):703-11. DOI:10.1097/00004872-200104000-00007.
35. Parati G., Omboni S., Rizzoni D., et al. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens*. 1998;16(11):1685-91. DOI:10.1097/00004872-199816110-00016.
36. Parati G., Schumacher H. Blood pressure variability over 24h: prognostic implications and treatment perspectives. An assessment using the smoothness index with telmisartan-amlodipine monotherapy and combination. *Hypertens Res*. 2014;37(3):187-93. DOI:10.1038/hr.2013.145.
37. Parati G., Dolan E., Ley L., Schumacher H. Impact of antihypertensive combination and monotherapies on blood pressure variability: assessment by old and new indices. Data from a large ambulatory blood pressure monitoring database. *J Hypertens*. 2014;32(6):1326-33. DOI:10.1097/HJH.0000000000000169.
38. Campo C., Saavedra J., Segura J., et al. Correlations of smoothness index and trough-to-peak ratio with left ventricular mass index changes induced by lercanidipine in hypertensive patients. A pilot trial. *Minerva Med*. 2005;96(5):365-71.
39. Parati G. Telmisartan Plus Amlodipine Combination Significantly Improves 24-h Blood Pressure Smoothness Index Compared with Monotherapies. The 4th International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus, Paris, 1 December - 4 December 2011.
40. Parati G., Schumacher H., Bilo G., Mancia G. Evaluating 24-h antihypertensive efficacy by the smoothness index: a meta-analysis of an ambulatory blood pressure monitoring database. *J Hypertens*. 2010;28(11):2177-83. DOI:10.1097/HJH.0b013e3183e2833e1150.
41. Williams B., Gosse P., Lowe L., Harper R.; PRISMA I Study Group. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I). *J Hypertens*. 2006;24(1):193-200. DOI:10.1097/01.hjh.0000194364.11516.ab.
42. Lacourcière Y., Neutel J.M., Davidai G., Koval S. A multicenter, 14-week study of telmisartan and ramipril in patients with mild-to-moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens*. 2006;19(1):104-12. DOI:10.1016/j.amjhyper.2005.10.001.
43. Lacourcière Y., Krzesinski J.M., White W.B., et al. Sustained antihypertensive activity of telmisartan compared with valsartan. *Blood Press Monit*. 2004;9(4):203-10. DOI:10.1097/00126097-200408000-00005.
44. Smith D.H., Cramer M.J., Neutel J.M., et al. Comparison of telmisartan versus losartan: meta-analysis of titration-to-response studies. *Blood Press Monit*. 2003;8(3):111-7. DOI:10.1097/00126097-200306000-00004.
45. Ding P.Y., Chu K.M., Chiang H.T., Shu K.H. A double-blind ambulatory blood pressure monitoring study of the efficacy and tolerability of once-daily telmisartan 40 mg in comparison with losartan 50 mg in the treatment of mild-to-moderate hypertension in Taiwanese patients. *Int J Clin Pract Suppl*. 2004;(145):16-22. DOI:10.1111/j.1742-1241.2004.00405.x.

46. Derosa G., Ragonesi P.D., Mugellini A., et al. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens Res.* 2004;27(7):457-64. DOI:10.1291/hyres.27.457.
47. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A., et al. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2006;20(3):177-85. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001964.
48. Williams B., Gosse P., Lowe L., Harper R.; PRISMA I Study Group. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I). *J Hypertens.* 2006;24(1):193-200. DOI:10.1097/01.jhh.0000194364.11516.ab.
49. Lacourcière Y., Neutel J.M., Davidai G., Koval S. A multicenter, 14-week study of telmisartan and ramipril in patients with mild-to-moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens.* 2006;19(1):104-112. DOI:10.1016/j.amjhyper.2005.10.001.
50. Williams B., Lacourcière Y., Schumacher H., et al. Antihypertensive efficacy of telmisartan vs ramipril over the 24-h dosing period, including the critical early morning hours: a pooled analysis of the PRISMA I and II randomized trials. *J Hum Hypertens.* 2009;23(9):610-9. DOI:10.1038/jhh.2009.4.
51. Smilde J.S. A comparison of amlodipine and felodipine extended release in the treatment of hypertension at steady state and after two missed doses. *Current Therapeutic Research.* 1997;58(3):141-53. DOI: 10.1016/S0011-393X(97)80009-4.
52. Ongtengco I., Morales D., Sanderson J., et al. Persistence of the antihypertensive efficacy of amlodipine and nifedipine GITS after two 'missed doses': a randomised, double-blind comparative trial in Asian patients. *J Hum Hypertens.* 2002;16(11):805-13. DOI:10.1038/sj.jhh.1001485

About the Authors:

Olga D. Ostroumova – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University

Alexey I. Kochetkov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Vasilii N. Butorov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Irina F. Krotkova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

Кочетков Алексей Иванович – к.м.н., доцент, кафедра терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО

Буторов Василий Николаевич – к.м.н., доцент, кафедры терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО

Кроткова Ирина Федоровна – к.м.н., доцент, кафедры терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО