

Комбинация телмисартана и амлодипина в лечении артериальной гипертензии

Г.Г.Шехян^{1,2}, А.А.Ялымов^{1,2}, А.М.Шикота^{1,2}, В.С.Задонченко¹, С.И.Варенцов²

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России;

²ГБУЗ ГКБ №24, филиал №1 Департамента здравоохранения г. Москвы

Резюме

В представленном обзоре дана оценка социально значимого заболевания – артериальной гипертензии (АГ) – и проблемы поиска эффективной антигипертензивной терапии.

Препарат Твинста® – современный комбинированный антигипертензивный препарат, который обеспечивает не только эффективный контроль артериального давления.

В клинических исследованиях показано, что каждый из компонентов препарата Твинста® (телмисартан и амлодипин) обеспечивает дополнительные преимущества при лечении пациентов с метаболическим синдромом (улучшает параметры углеводного и липидного обмена), больных с нарушением функции почек (вызывает регрессию протеинурии), а также с гипертрофией левого желудочка (вызывает регрессию последнего).

В представленном обзоре показано, что Твинста® является представителем современных комбинированных антигипертензивных препаратов, имеет доказанный крупными клиническими исследованиями благоприятный профиль эффективности и безопасности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лечение, комбинированные антигипертензивные препараты, телмисартан, амлодипин, органопротективный эффект, эффективность, безопасность.

The telmisartan and amlodipine combination in the treatment of hypertension

G.G.Shebyan, A.A.Yalymov, A.M.Schikota, V.S.Zadionchenko, S.I.Varentsov

Summary

The following review assesses socially significant disease – hypertension (AH) – and the problem of finding an effective antihypertensive therapy. Tuynsta® drug – modern combined antihypertensive drug, which not only provides effective blood pressure control.

The clinical studies show that components of Tuynsta® (telmisartan and amlodipine) provides additional benefits in the treatment of patients with metabolic syndrome (by improving the carbohydrate and lipid metabolism), patients with impaired renal function (by inducing the regression of proteinuria), as well as left ventricular hypertrophy (by causing regression of the latter).

In the present review it is shown that Tuynsta® represents modern combined antihypertensive drugs and has a clinically proven favorable efficacy and safety profile.

Key words: arterial hypertension, treatment, combined antihypertensive drugs, telmisartan, amlodipine, organ effect, efficiency, safety.

Сведения об авторах

Шехян Грант Георгиевич – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Ялымов Анатолий Александрович – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Шикота Алексей Михайлович – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Задонченко Владимир Семенович – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, засл. деят. науки РФ

Варенцов Сергей Игоревич – зав. блоком кардиореанимации ГБУЗ ГКБ №24, филиал №1 Департамента здравоохранения г. Москвы

В современном индустриальном мире одним из наиболее социально значимых заболеваний является артериальная гипертензия (АГ). Повышенное артериальное давление (АД) – главный фактор развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ведущая причина смертности и инвалидизации населения. Значимостью проблемы АГ возрастает, что связано с увеличением продолжительности жизни людей и высокой распространенностью факторов риска АГ, таких как ожирение, нарушение углеводного и липидного обмена, низкая физическая активность, несбалансированное питание. Подсчитано, что АГ имеют более 1 млрд человек в мире, и примерно 7,1 млн смертей в 1 год связано с этой патологией. По данным Всемирной организации здравоохранения, систолическое АД (САД) >115 мм рт. ст. вызывает 65% всех случаев цереброваскулярных заболеваний и 49% всех случаев ишемической болезни сердца (ИБС). АГ является главным фактором риска ИБС и лежащего в основе ИБС атеросклероза, значительно увеличивает риск развития инсульта, инфаркта миокарда, почечной и сердечной недостаточности. Учитывая приведенные факты, оптимальная антигипертензивная терапия должна не только снижать АД, но и предотвращать осложнения, связанные с АГ [29].

АГ можно эффективно лечить с помощью разных препаратов, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина 1-го типа (АТ₁-рецепторы; БРА), антагонисты кальция (АК), диуретики, α- (α-АБ) и β-адреноблокаторы (β-АБ). АД изменяется на протяжении суток, следовательно,

но, риск многих сердечно-сосудистых осложнений также неодинаков в разные часы. Поэтому антигипертензивные препараты (АГП), минимизирующие суточные колебания АД, проявляют наибольшую эффективность в контроле АД и потенциально позволяют лучше всего защитить сердечно-сосудистую систему [3, 34].

В Соединенных Штатах ССЗ имеют свыше 61 млн человек, причем эти заболевания будут оставаться ведущей причиной смерти в мире вплоть до 2020 г. Экономические потери, связанные с ССЗ и инсультом, в США в 2007 г. составили 431,8 млрд дол. Сюда входят затраты на здравоохранение (прямые затраты – зарплата врачей и другого медперсонала, амбулаторное и стационарное лечение, лекарственные препараты, расходные материалы, медицинская техника и др.) и производственные потери из-за заболеваемости и смертности (непрямые затраты) [29].

В Европейском Союзе (ЕС) ССЗ вызывают 1,5 млн смертей в 1 год и являются главной причиной потери лет жизни из-за преждевременной смерти. Затраты систем здравоохранения ЕС, связанные с ССЗ, в 2003 г. достигли почти 105 млрд евро. Это составляет 230 евро в 1 год в расчете на одного жителя и 12% всех расходов на здравоохранение для всего ЕС. Затраты на стационарное лечение пациентов с ССЗ составили около 57% всех расходов на этот вид медицинской помощи, а стоимость соответствующих лекарственных препаратов – 27%. В разных странах ЕС затраты, связанные с ССЗ, варьируют в широких пределах. Например, затраты на одного пациента в 2003 г. различались более чем в 18 раз: от 22 евро на Мальте до 423 евро в Германии. Доля от всех за-

трат здравоохранения, потраченная на ССЗ, варьировала от 2% на Мальте до 18% в Великобритании [29].

АГ является чрезвычайно распространенным состоянием, которое ежегодно приводит к значительным экономическим потерям. В США и Великобритании АГ имеет каждый третий взрослый в возрасте 54–64 лет. Распространенность АГ увеличивается с возрастом: эту патологию диагностируют у 50% людей в возрастной группе 60–69 лет и уже у 75% – среди пациентов в возрасте 70 лет и старше. В 2007 г. общие затраты на АГ в США достигли 66,4 млрд дол., в том числе 49,3 млрд прямых и 17,1 млрд непрямых затрат. Расходы системы здравоохранения страны на одного пациента с АГ составили 341 дол. для пациентов, приверженных лечению, по сравнению с 694 дол. для не следовавших рекомендациям врача [29].

Существенной статьёй расходов в этом контексте является замена одного АГП другим. Используя британскую базу данных MEDIPUS, которая содержит информацию о работе 156 врачей общей практики, Mooran и West подсчитали прямые и косвенные затраты, связанные с заменой или отменой препарата для лечения АГ. Оказалось, что ежегодные затраты из-за замены препарата составляют 26,9 млн фунтов стерлингов (для 7741 пациента с впервые диагностированной АГ). Стоимость лечения одного пациента, которому заменили изначально назначенную терапию, увеличивалась на 56 фунтов стерлингов каждый год, что соответствует росту затрат на лечение на 20% по сравнению с пациентами, продолжавшими принимать первоначальную терапию.

В исследованиях ACCES, ALLHAT, EVEREST, HOT, MARPHY, LIFE, MOSES, COOPE, PROBE, STOP, SCORE доказано доминирующее влияние достигнутого в результате лечения уровня АД на ССЗ и прогноз АГ. Однако достижение целевых уровней АД с помощью одного АГП возможно лишь у 5–50% пациентов с 1 и 2-й степенью тяжести АГ и практически невозможно у пациентов с 3-й степенью тяжести АГ [3].

Комбинированная схема применения антигипертензивных средств как инструмент нормализации повышенного АД всегда присутствовала в фармакотерапевтическом арсенале АГ, однако взгляды на место комбинированной терапии в лечении АГ повторно пересматривались. В случае неэффективности комбинированной терапии переходят к назначению препаратов, входящих в состав использовавшейся комбинации в полной дозе или добавляют 3-й препарат в низкой дозировке. Если и эта терапия не приводит к достижению целевых уровней АД, то назначается комбинация 2–3 препаратов в обычных

эффективных дозах. До сих пор остается открытым вопрос, каким пациентам можно назначать комбинированную терапию уже на I этапе лечения. Для более простого принятия решения о том, как же лечить больного АГ, прошедшего на прием впервые или повторно, предлагается использовать следующий алгоритм (см. рисунок).

Фиксированные комбинации АГП, содержащие в одной таблетке 2 лекарственных средства, позволяют получить устойчивый антигипертензивный эффект с минимальным количеством побочных явлений. Применение препаратов в виде комбинированной терапии должно отвечать следующим условиям:

- взаимодополняющее действие препаратов;
- улучшение результата при их совместном применении;
- усиление органопротективных свойств;
- близкие фармакодинамические и фармакокинетические показатели используемых препаратов, что особенно важно для фиксированных комбинаций [1].

Применение комбинации двух препаратов, имеющих сходные фармакодинамические свойства, может привести к разным последствиям с точки зрения количественных параметров взаимодействия: сенситизации ($0+1=1,5$); аддитивному действию ($1+1=1,75$); суммированию ($1+1=2$) и потенцированию эффекта ($1+1=3$). В связи с этим достаточно условно можно выделить рациональные и нерациональные комбинации АГП (табл. 1, 2).

Комбинированная терапия не всегда означает усиление антигипертензивного эффекта и может привести к нарастанию нежелательных явлений (табл. 3).

К достоинствам низкодозовых комбинированных АГП можно отнести следующие:

- простота и удобство приема для пациента;
- облегчение титрования доз;
- простота прописывания препарата;
- повышение приверженности пациентов лечению;
- уменьшение частоты нежелательных явлений за счет снижения доз компонентов;
- снижение риска использования нерациональных комбинаций;
- уверенность в оптимальном и безопасном дозовом режиме;
- уменьшение цены.

Недостатками являются фиксированные дозы компонентов, трудности в идентификации причины нежелательных явлений, отсутствие уверенности в необходимости всех применяемых компонентов. Дополнительными требованиями к комбинированным препаратам являются отсутствие непредсказуемых фармакокинетических взаи-

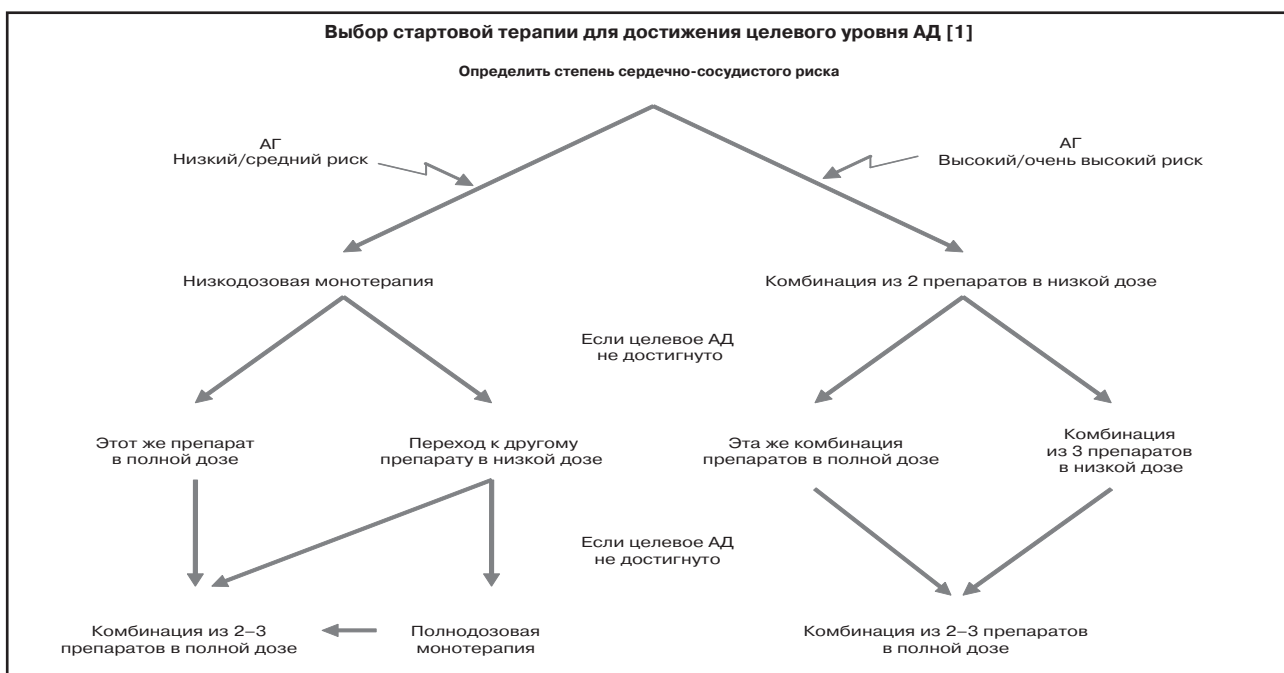


Таблица 1. Нежелательные явления антигипертензивных средств и возможности их устранения [4]

Препарат А	Нежелательные эффекты препарата А	Корректирующий препарат
Дигидропиридиновые АК	Активация САС, сердцебиение	β-АБ
	Периферические отеки	ИАПФ БРА
Диуретик	Гипокалиемия, гипомagneмизм, инсулинорезистентность (?), активация РАС и/или СНС	ИАПФ БРА
	Дислипидемия	α-АБ
β-АБ	Задержка натрия, снижение сердечного выброса и почечного кровотока	Диуретик
	Периферический вазоспазм	АК
α-АБ	Вазодилатация, гипотония 1-й дозы, постуральная гипотония	β-АБ

Примечание. РАС – ренин-ангиотензиновая система.

Таблица 2. Возможные комбинации АГП [4]

Установленные рациональные комбинации	Возможные рациональные комбинации	
Диуретик + β-АБ Диуретик + ИАПФ β-АБ+АК (дигидропиридиновый) АК+ИАПФ АК+БРА	Диуретик + БРА β-АБ + α ₁ -АБ АК + агонист имидазолиновых рецепторов ИАПФ + агонист имидазолиновых рецепторов Диуретик + агонист имидазолиновых рецепторов	
Возможные, но менее рациональные комбинации	Нерациональные комбинации	Комбинации, рациональность которых требует уточнения
АК + диуретик β-АБ+ИАПФ	β-АБ+АК (недигидропиридиновый) ИАПФ + калийсберегающие мочегонные средства АК (дигидропиридиновый) + α ₁ -АБ	ИАПФ+БРА АК (дигидропиридиновый) + АК (недигидропиридиновый) ИАПФ+α ₁ -АБ

Таблица 3. Неблагоприятные последствия комбинированного применения гипотензивных препаратов [4]

Препарат А	Препарат Б	Неблагоприятные эффекты, усиливаемые препаратом Б
Диуретик	Вазодилататоры	Гипокалиемия
	β-АБ	Гипергликемия, дислипидемия
АК (недигидропиридиновый)	β-АБ	Атриовентрикулярная блокада, брадикардия
АК (дигидропиридиновый)	α-АБ	Гипотония
α-АБ	Диуретик	Гипотония 1-й дозы, постуральная гипотония
ИАПФ	Диуретик	Уменьшение скорости клубочковой фильтрации
	Калийсберегающий диуретик	Гиперкалиемия
	α-АБ	Гипотония
Гидралазин	АК (дигидропиридиновый)	Сердцебиение, ишемия миокарда

модействий и оптимальное соотношение остаточного и максимального эффектов. Рациональный подбор компонентов создает предпосылки для назначения 1 раз в сутки препаратов, которые при монотерапии приходится применять 2 или даже 3 раза в сутки (β-АБ, ИАПФ, БРА и АК).

Твинста® – комбинированный препарат, состоящий из БРА (телмисартан) и АК (амлодипин), недавно применяется в клинической практике, но уже зарекомендовал себя как высокоэффективное средство для лечения АГ. При этом пациентам с сочетанной патологией (например, АГ и ИБС, АГ и гипертрофия левого желудочка и др.) применение комбинации БРА и АК является обоснованным [1]. В патогенезе этих состояний важную роль играет активация двух нейрогуморальных систем организма: ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой (САС). В результате происходит образование АТ II – биологически активного вещества, которое является мощным вазоконстриктором, стимулирует выброс альдостерона, а также повышает активность САС (стимулирует выброс норадреналина). Норадреналин, в свою очередь, может активировать РААС (стимулирует синтез ренина). В конечном итоге повышение активности этих двух систем организма,

вызывая мощную вазоконстрикцию, увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), сердечного выброса, поддерживает функцию кровообращения на оптимальном уровне, сохраняет гомеостаз организма. В норме активации прессорных систем организма (РААС и САС) противостоит действие депрессорной системы (калликреин-кининовой), вызывающее системную вазодилатацию. Однако при длительном действии разных патологических факторов, описанных ранее, нормальная регуляция нарушается, и в результате преобладают эффекты прессорных систем.

Телмисартан, один из представителей класса БРА, подавляет вазопрессорный и альдостеронсекретирующий эффекты АТ II. Связующий профиль телмисартана описывается как необратимый антагонизм, связанный с медленной диссоциацией с АТ₁-рецепторами, обеспечивающей продолжительное время действия препарата. Блокада АТ₁-рецепторов приводит к подавлению отрицательного регулирующего действия АТ II на секрецию ренина. Однако в экспериментах с участием здоровых добровольцев и пациентов с АГ увеличение активности ренина плазмы и уровней АТ II на фоне лечения телмисартаном не ослабляло антигипертензивного эффекта препарата.

Кроме блокады AT_1 -рецепторов, телмисартан действует и как частичный агонист PPAR-рецепторов на клинически значимых уровнях, снижает глюкозу и триглицериды сыворотки, дозозависимо увеличивает захват глюкозы клетками и экспрессию белка GLUT4. У пациентов с умеренной АГ и нарушенной чувствительностью к инсулину телмисартан значительно увеличивал скорость введения глюкозы, необходимую для достижения нормогликемии, после внутривенного введения высокой дозы инсулина. У пациентов с эссенциальной гипертензией и умеренной гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) лечение телмисартаном сопровождалось значительным снижением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), толщины задней стенки и перегородки, максимального и минимального объемов левого предсердия [29].

Амлодипин, избирательно блокируя ток ионов кальция через медленные каналы гладкомышечных клеток сосудов, уменьшает сосудистое периферическое сопротивление при отсутствии влияния на сократимость сердца. Снижение АД не сопровождается рефлекторной тахикардией за счет медленного развития гипотензивного эффекта, при этом не происходит увеличения выброса катехоламинов. Таким образом, комбинированный АГП обеспечивает воздействие на основные патофизиологические механизмы АГ (влияние на РААС, САС, ток ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов) и обладает благоприятным метаболическим действием. Препарат показан для лечения пациентов с АГ [5].

Клиническая фармакология комбинации телмисартана и амлодипина

Твинста® представляет собой комбинированный препарат, содержащий 2 гипотензивных вещества с взаимодополняющим действием: БРА телмисартан и АК амлодипин. Комбинация этих веществ обладает аддитивным гипотензивным действием, снижая АД в большей степени, чем каждый отдельный компонент [18–20]. Препарат, принимаемый 1 раз в сутки, приводит к эффективному и устойчивому снижению АД в течение 24 ч [35].

Телмисартан – специфический БРА (тип AT_1), обладает высоким сродством к подтипу AT_1 -рецепторов AT_2 , через которые реализуется действие AT_2 . Вытесняет AT_2 из связи с рецептором, не обладая действием агониста в отношении этого рецептора. Телмисартан связывается только с подтипом AT_1 -рецепторов AT_2 , не обладает сродством к другим рецепторам, в том числе к AT_2 -рецептору. Снижает концентрацию альдостерона в крови, не ингибирует ренин в плазме крови и не блокирует ионные каналы. Телмисартан не ингибирует АПФ, поэтому усиления вызываемых брадикардией побочных эффектов не ожидается. У пациентов телмисартан в дозе 80 мг полностью блокирует гипотензивное действие AT_2 . Начало гипотензивного действия отмечается в течение 3 ч после 1-го приема телмисартана. Действие препарата сохраняется в течение 24 ч и остается значимым до 48 ч. Выраженный гипотензивный эффект обычно развивается через 4–8 нед после регулярного приема. У пациентов с АГ телмисартан снижает САД и диастолическое АД (ДАД), не оказывая влияния на ЧСС. В случае резкой отмены телмисартана АД постепенно возвращается к исходному уровню без развития синдрома отмены [36].

Амлодипин – производное дигидропиридина, относится к классу блокаторов медленных кальциевых каналов. Он ингибирует трансмембранное поступление ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов. Механизм антигипертензивного действия амлодипина связан с прямым релаксирующим эффектом на гладкомышечные клетки сосудов, что приводит к уменьшению периферического сосудистого сопротивления и снижению АД. У пациентов с АГ применение амлодипина 1 раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение АД на протяжении 24 ч. Ортостатическая АГ не характерна во время применения амлодипина вследствие медленного начала действия препарата. У пациентов с АГ и нормальной

функцией почек амлодипин в терапевтических дозах приводил к уменьшению сопротивления сосудов почек, повышению скорости клубочковой фильтрации и эффективному кровотоку плазмы в почках без изменения фильтрации или протеинурии. Амлодипин не приводит к каким-либо метаболическим неблагоприятным эффектам или изменениям содержания липидов плазмы крови и поэтому подходит для применения у пациентов с бронхиальной астмой, СД и подагрой. Применение амлодипина у пациентов с сердечной недостаточностью не сопровождается отрицательным инотропным действием – толерантность к физической нагрузке и фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) не снижаются [35].

Телмисартан получен из активного метаболита лозартана (EXP 3174) путем замещения липофильной бензимидазольной группы на имидазольный компонент. Благодаря этому замещению телмисартан является наиболее липофильным среди всех БРА и, следовательно, лучше всего проникает в ткани [29]. При приеме внутрь телмисартан быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность составляет 50%. При приеме одновременно с пищей снижение площади под кривой «концентрация–время» (AUC) колеблется от 6% (при дозе 40 мг) до 19% (при дозе 160 мг). Через 3 ч после приема внутрь концентрация в плазме крови выравнивается независимо от приема пищи. Связь с белками плазмы крови – 99,5%, в основном с альбумином и α -1-гликопротеином. Среднее значение видимого объема распределения в равновесной концентрации – 500 л. Метаболизируется телмисартан путем конъюгирования с глюкуроновой кислотой. Метаболиты фармакологически неактивны. Период полувыведения ($T_{1/2}$) – более 20 ч. Максимальная концентрация в плазме крови и в меньшей степени – AUC увеличиваются непропорционально величине дозы. Выводится через кишечник в неизменном виде, выведение почками – менее 2%. Общий плазменный клиренс высокий (900 мл/мин) по сравнению с печеночным кровотоком (около 1500 мл/мин) [35].

После приема амлодипина внутрь в терапевтических дозах максимальная концентрация в плазме крови достигается через 6–12 ч. Величина абсолютной биодоступности составляет от 64 до 80%. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина. Объем распределения препарата составляет примерно 21 л/кг. В исследованиях *in vitro* показано, что у пациентов с АГ приблизительно 97,5% циркулирующего амлодипина связывается с белками плазмы крови. Амлодипин в значительной степени (примерно на 90%) метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, $T_{1/2}$ составляет 30–50 ч. Устойчивые уровни в плазме крови достигаются после постоянного приема препарата в течение 7–8 дней. Амлодипин выводится почками как в неизменном виде (10%), так и в виде метаболитов (60%) [35].

Органопротективные эффекты телмисартана и амлодипина

В многочисленных исследованиях с клиническими конечными точками, завершившихся к настоящему времени, показано, что БРА не только проявляют выраженный антигипертензивный эффект, но и значительно снижают относительный риск развития СД. Исследования EVEREST, LIFE, MOSES, SCOPE, ACCES, JIKEI HEART и CASE продемонстрировали преимущество БРА в первичной и вторичной профилактике инсульта [2, 3, 23, 26, 31].

Телмисартан обладает самым длительным в этой группе препаратов $T_{1/2}$ (>20 ч), что выгодно отличает его от других средств. Это свойство телмисартана обеспечивает надежный и продолжительный контроль АД в течение суток, особенно в критические утренние часы перед приемом следующей дозы препарата, когда риск смертельно опасных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) АГ увеличивается [17, 22].

В многоцентровом проспективном рандомизированном открытом исследовании EVEREST оценивали эффектив-

ность действия телмисартана и периндоприла в снижении ДАД после 12 нед лечения. Эффективность телмисартана (40 мг) в снижении ДАД была достоверно выше, чем таковая у периндоприла (4 мг). При использовании периндоприла побочный эффект в виде кашля развивался у 5% пациентов, при приеме телмисартана – менее чем у 1% пациентов [26].

Метаанализ клинических исследований, в которых оценивали эффективность БРА, показал, что телмисартан в дозе 80 мг был более эффективен в снижении суточного среднего АД, чем лозартан в дозе 50 мг и валсартан в дозе 80 мг. Кроме того, при применении телмисартана в дозе 80 мг утреннее повышение АД было более контролируемым, чем при применении АК амлодипина в дозе 5 мг [2, 8].

В исследованиях PRISMA I и II проводилось сравнение влияния телмисартана 80 мг и рамирилла 10 мг на величину АД в ранние утренние часы. Достижение целевых значений АД происходило достоверно чаще у пациентов, принимавших телмисартан. Частота развития побочных эффектов при приеме телмисартана была достоверно ниже, чем при лечении рамирилом. Телмисартан лучше, чем рамирил, контролировал АД в ранние утренние часы [11].

В исследовании SMOOTH доказано, что фиксированная комбинация телмисартана с гидрохлоротиазидом (ГХТ) в дозе 80/12,5 мг достоверно более эффективно контролировала АД в течение всех суток, чем комбинация валсартана и ГХТ в дозе 160/12,5 мг [11].

В исследовании TRENDY доказана способность телмисартана тормозить снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уменьшать микро- и макропротеинурию у пациентов с АГ [11].

В исследовании J.Neutel телмисартан в дозе 40 мг в комбинации с ГХТ 12,5 мг продемонстрировал достоверно большее снижение как систолического, так и диастолического АД по сравнению с комбинацией лозартана 50 мг + ГХТ 12,5 мг [20, 21].

В исследовании ONTARGET доказано, что телмисартан 80 мг/сут не уступает по эффективности рамирилу 10 мг/сут у пациентов с высоким риском ССО. По количеству побочных эффектов у пациентов, получавших телмисартан, реже (в сравнении с рамирилом) развивались кашель (1,1% vs 4,2%; $p < 0,001$) и ангионевротический отек (0,1% vs 0,3%; $p < 0,01$). Отмечена недостоверная тенденция к меньшей частоте гипертрофии ЛЖ в группе телмисартана и в группе комбинированной терапии по сравнению с группой больных, принимавших только рамирил. Таким образом, телмисартан продемонстрировал свою эффективность в профилактике ГЛЖ в популяции пациентов с высоким риском сосудистых осложнений [16].

В исследовании TRANSCEND у пациентов, принимавших телмисартан, уровень САД был на 4 мм рт. ст. ниже, чем в группе плацебо. Не было обнаружено различий в первичной комбинированной конечной точке (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу сердечной недостаточности), которая была зарегистрирована у 15,7% пациентов в группе телмисартана и у 17% – в группе плацебо ($p = 0,216$) [11, 33].

В исследовании DETAIL сравнивали ренопротекторное действие телмисартана и эналаприла у больных АГ в сочетании с СД типа 2 и диабетической нефропатией. Телмисартан оказывал сопоставимое с эналаприлом нефропротективное действие. Ежегодное снижение СКФ было одинаковым в двух группах – 7,6; 5,6 и

3,6 мл/мин – 1,73 м² через 1, 2 и 3 года соответственно – и незначительное через 4 и 5 лет. Через 5 лет приема телмисартана средний уровень САД снизился на 6,9 мм рт. ст., при приеме эналаприла – на 2,9 мм рт. ст. В конце исследования САД у 75% было ниже 160 мм рт. ст., у 42% – ниже 140 мм рт. ст., не различаясь между группами. В сравнении с эналаприлом переносимость телмисартана была значительно выше [26].

Исследование INNOVATION продемонстрировало, что телмисартан у пациентов с СД предотвращает прогрессирование микроальбуминурии (МАУ) в протеинурию. Нормализация МАУ была достигнута у 12,8% пациентов, принимавших 40 мг телмисартана, у 21,2% пациентов, принимавших 80 мг телмисартана, и только у 1,2% пациентов из группы плацебо. При этом ренопротективный эффект имел место у пациентов с исходно нормальным уровнем АД. Данный факт доказывает нефропротективное действие телмисартана, не связанное с его гипотензивным эффектом [11].

По данным сравнительных исследований (ALLHAT, TOMHS, VALUE) амлодипин показал гипотензивный эффект, равный антигипертензивной активности ИАПФ, диуретиков и β-АБ [8, 25]. Амлодипин обладает выраженным гипотензивным действием в отношении как САД, так и ДАД (табл. 4).

Однако, по данным разных авторов, степень снижения АД различается. Так, в исследовании L.Horwitz и соавт. при применении 5–10 мг амлодипина в течение 10 нед снижение САД составило 13,1 мм рт. ст., ДАД – 12,2 мм рт. ст., в исследовании G.Habeler и соавт. при применении такой же дозы амлодипина в течение 27 мес САД понизилось на 30,5 мм рт. ст., снижение ДАД составило 20,7 мм рт. ст. [8].

Амлодипин обладает длительным гипотензивным действием за счет большого $T_{1/2}$, что позволяет ему контролировать АД равномерно в течение суток. Это приводит к сравнительно большей эффективности препарата в отношении контроля раннего утреннего подъема АД вне зависимости от времени приема (утром или вечером 1 раз в сутки). В исследовании F.Leenen и соавт. при перерыве в лечении АД сохранялось в пределах нормальных цифр даже на 2-е сутки отмены препарата. Максимальный гипотензивный эффект при терапии 5 мг амлодипина наступает лишь на 6-й неделе применения препарата, что делает нецелесообразным раннее увеличение дозы при неполном контроле уровня АД. Препарат оказывает дозозависимое действие на уровень АД и характеризуется линейной зависимостью «доза–концентрация» в плазме крови. Так, в исследовании на здоровых волонтерах ДАД снижалось при измерении стоя на 1,1; 4,8 и 8,0 мм рт. ст. при применении 2,5; 5 и 10 мг амлодипина соответственно. Амлодипин в дозах, обычно применяемых для лечения АГ, оказывает весьма благоприятное действие на почечную функцию. Использование этого препарата при почечной недостаточности, таким образом, не противопоказано [8].

При сочетании СД и АГ особенно велик риск серьезных осложнений ССЗ, поэтому лечение АГ у больных СД должно быть особенно активным. Амлодипин вызывает лишь незначимое повышение уровня глюкозы и либо вообще не влияет на содержание липидов в плазме крови, либо происходит небольшое повышение уровня холестерина за счет липопротеинов высокой плотности. Кроме того, амлодипин нормализует инсулиновый ответ на provoca-

Таблица 4. Изменения некоторых параметров в группах после лечения в исследовании TOMHS

Показатели	Ацебутолол	Амлодипин	Хлорталидон	Доксазозин	Эналаприл	Плацебо
Выделение Na с мочой, ммоль/8 ч	-10,5	-9,4	-11,6	-6,1	-12,8	-10,6
Точки физической активности	+111	+99	+92	+116	+88	+73
↓ДАД, мм рт. ст.	-13,1	-12,9	-12,3	-11,7	-11,5	-8,6
↓САД, мм рт. ст.	17,0	-15,6	-17,7	-14,2	-14,7	-9,1
Изменение ЧСС, уд/мин	-9,8	-1,8	-2,9	-1,8	-2,9	-2,3

цию глюкозой у инсулинорезистентных больных АГ, не ухудшает функцию почек и не влияет на микроглобулинурию. Благодаря перечисленным качествам амлодипин вполне обоснованно считается безопасным АГП даже для пациентов с СД. У больных СД с нормальным АД прием 5 мг/сут амлодипина не оказывает влияния ни на чувствительность к инсулину, ни на его экскрецию.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании TOMHS проводилось сравнение 5 АГП: диуретика (хлорталидон), β -АБ (ацебутолол), АК (амлодипин), ИАПФ (эналаприл), блокатора α -адренорецепторов (доксазозин) и их возможного влияния на ММЛЖ. Проведение исследования основывалось на доказанной связи между увеличением размеров ЛЖ и повышенным риском развития ССО. Исследование проводилось более 4 лет на 902 пациентах с мягкой АГ [8, 13]. На I ступени пациентам предлагался 1 из 5 АГП (в том числе амлодипин в дозе 5 мг/сут) или плацебо, а затем, на II ступени, при неадекватном контроле АД присоединялся 2-й препарат (хлорталидон в 5 группах пациентов и эналаприл в группе, ранее получавшей хлорталидон). Все препараты назначались 1 раз в сутки утром. Контрольные эхокардиографические исследования проводились исходно, через 3, 12, 24, 36 и 48 мес. За время исследования наблюдалось значительное снижение уровня АД, причем в группах ацебутолола и амлодипина процент изменения терапии был наименьшим, т.е. адекватный контроль АД наблюдался в течение всего четырехлетнего периода наблюдения в дозах препаратов, не превышающих исходные. При исследовании динамики изменения ММЛЖ оказалось, что наиболее выраженное снижение наблюдалось в группах амлодипина и хлорталидона по сравнению с группами ацебутолола и плацебо. В ходе всего наблюдения выяснилось, что амлодипин снижает ММЛЖ, что может уменьшать риск развития ССО у больных с наличием АГ и ГЛЖ (табл. 5).

Возможность амлодипина вызывать обратное развитие ГЛЖ связана, по-видимому, с прямым модулирующим влиянием на кальцийзависимые процессы в волокнах миокарда. Было проведено несколько исследований, целью которых являлась сравнительная оценка влияния амлодипина и ИАПФ на толщину стенки ЛЖ. Так, Рисса и соавт. провели рандомизированное слепое исследование с целью сравнения действия амлодипина (10 мг/сут) и эналаприла (20 мг/сут) на функцию ЛЖ и ГЛЖ у больных эссенциальной гипертензией. Результаты исследования показали одинаковый гипотензивный эффект ($p < 0,001$) и достоверное снижение ($p < 0,01$) ММЛЖ в двух группах пациентов.

В исследовании VALUE у пациентов, принимавших амлодипин, отмечена тенденция к менее частому развитию фатальных или нефатальных инсультов в сравнении с принимавшими валсартан. Возможно, более выраженное действие амлодипина в данном исследовании было связано с более значительным снижением АД у получавших его пациентов.

Исследование CAMELOT показало, что снижение наступления сердечно-сосудистых конечных точек наблю-

дается при значительно более низком уровне САД по сравнению с таковым в клинических рекомендациях. У пациентов с исходным средним уровнем АД 129/78 мм рт. ст. терапия амлодипином снизила АД на 5/3 мм рт. ст. и способствовала снижению частоты развития конечных точек на 31% ($p = 0,003$). В течение 2 лет на каждые 16 пациентов, получавших амлодипин, удалось предотвратить 1 случай сердечно-сосудистых событий, по сравнению с плацебо. Частота инсульта или транзиторного нарушения мозгового кровообращения уменьшилась при этом на 50,4%. Улучшению прогноза также способствовали гиполипидемическая терапия статинами и прием ацетилсалициловой кислоты [8, 24].

Благоприятное влияние амлодипина на профилактику инсульта в клинических исследованиях может быть объяснено его воздействием на церебральный кровоток, уменьшением межполушарной асимметрии кровотока, ограничением ишемизированной зоны и увеличением содержания макроэргов. В исследовании H.Shimizu с участием пациентов, перенесших инсульт, применение амлодипина в дозе 2,5 или 5 мг/сут в течение 12 нед хотя и не выявило существенного изменения церебрального кровотока, отмечалось статистически значимое увеличение мозжечкового кровотока по данным позитронной эмиссионной компьютерной томографии. В исследовании I.Alizade, по данным реоплетизмографии, амлодипин у больных АГ приводил к уменьшению спастических симптомов и увеличению церебрального кровотока [8, 9].

В исследовании Deedwania и соавт. оценивались безопасность и эффективность амлодипина у больных со стабильной стенокардией. В исследование были включены 43 пациента, длительность его составила 26 нед. Согласно результатам исследования амлодипин в дозе 2,5–10 мг/сут повышает толерантность к физической нагрузке на 15% в течение 6 ч после приема ($p = 0,01$) и на 10% – в течение 24 ч после приема, а также вызывает достоверное уменьшение депрессии ST на электрокардиограмме (ЭКГ) в течение 6 ч после приема [8].

В исследовании CAPE оценивалось влияние амлодипина на продолжительность и частоту эпизодов ишемии миокарда у пациентов с ИБС. При контрольном 48-часовом мониторингировании ЭКГ наблюдалось уменьшение количества эпизодов ишемии. При оценке возможного проаритмогенного эффекта препарата у больных со стабильной стенокардией при добавлении амлодипина к традиционной терапии β -АБ и нитратами не наблюдалось возрастания эпизодов нарушения ритма [12].

В исследовании PREVENT было оценено влияние терапии амлодипином на прогноз у пациентов с ИБС. Наблюдалось уменьшение числа госпитализаций, обусловленных дестабилизацией течения стенокардии и хронической сердечной недостаточности – ХСН (61 в группе амлодипина и 88 в группе плацебо). При применении амлодипина наблюдалось также уменьшение числа операций реваскуляризации миокарда (53 в сравнении с 85 в группе плацебо) вне

Таблица 5. Изменение эхокардиографических показателей через 12 мес лечения в исследовании TOMHS

Показатели	Группы пациентов					
	Ацебутолол	Амлодипин	Хлорталидон	Доксазозин	Эналаприл	Плацебо
МЖП, мм	-0,2	-0,6	-0,6	-0,8	-0,5	-0,3
ТЗСЛЖ, мм	-1,0	-1,0	-0,9	-0,7	-0,7	-0,7
ОЛЖ, мм ³	0,5	-0,3	-1,6	0,3	0,1	-0,2
ИММЛЖ, г/м ²	-5,9	-11,2	-15,6	-9,5	-6,2	-6,9
ИММЛЖ, г/м	-9,5	-15,5	-20,6	-12,9	-10,2	-1,6
ПЖ, %	-3,0	-2,8	-1,7	-3,2	-2,7	-1,6
Число пациентов	103	100	111	113	105	186

Примечание. МЖП – межжелудочковая перегородка, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, ОЛЖ – внутренний объем ЛЖ, ПЖ – правый желудочек; ИММЛЖ дан в расчете на площадь поверхности тела и рост.

зависимости от применения β -АБ, нитратов или липидоснижающей терапии. Частота ангинозных приступов уменьшилась с 85 до 60. Кроме того, в исследовании PREVENT в группе амлодипина выявлен регресс атеросклеротического поражения сонных артерий (регрессия интима-медиа-слоя на 0,046 мм, в группе контроля – утолщение на 0,011 мм). Показана хорошая переносимость препарата, что отмечалось ранее другими исследователями [25].

В исследовании CAMELOT 1991 больному с ИБС, ангиографически подтвержденными стенозами в коронарных артериях и ДАД <100 мм рт. ст. назначали амлодипин в дозе 10 мг/сут, эналаприл по 20 мг/сут или плацебо. За 2 года наблюдения в двух группах антигипертензивной терапии было отмечено достоверное снижение АД (в группе амлодипина на 4,8/2,5 мм рт. ст., эналаприла – на 4,9/2,4 мм рт. ст.). ССО были зарегистрированы в 23,1% случаев в группе плацебо, 16,6% – в группе амлодипина и 20,2% – в группе эналаприла. В группе амлодипина риск ССО (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация, необходимость госпитализации из-за стенокардии, смертельный или несмертельный инсульт, заболевания периферических артерий) снизился на 31% ($p=0,003$), а в группе эналаприла на 15%, но эти различия были статистически недостоверны. В группе амлодипина прогрессирования атеросклероза не отмечалось, в группе эналаприла наблюдалась тенденция к его прогрессированию ($p=0,08$), а в группе плацебо – достоверное прогрессирование атеросклероза ($p<0,0001$). Причем при анализе участников из группы амлодипина с исходно повышенным АД замедление прогрессирования атеросклероза было достоверным ($p=0,02$) [8, 24].

Исследование PRAISE было предпринято с целью оценки эффективности и безопасности амлодипина у больных с тяжелой сердечной недостаточностью. Продолжительность исследования составила от 6 до 33 мес (в среднем 13,6 мес). В исследование были включены 1153 больных с тяжелой сердечной недостаточностью и фракцией выброса менее 30%. У 732 из них сердечная недостаточность сочеталась с ИБС и у 421 – с неишемической (некоронарогенной) кардиомиопатией. Все больные были рандомизированы в группы получавших плацебо или амлодипин в начальной дозе 5 мг/сут в течение 2 нед, затем дозу увеличивали (при хорошей переносимости) до 10 мг. При появлении побочных эффектов доза снова могла быть снижена. Сопутствующая терапия соответствовала необходимости в каждом конкретном случае. Основные фатальные и нефатальные события наблюдались у 42% пациентов из группы получавших плацебо и у 39% получавших амлодипин. Смертность составила 38% в группе плацебо и 33% – в группе амлодипина. Однако эти показатели в двух группах достоверно не различались. Риск смерти и общий риск возникновения фатального или нефатального события был ниже в группе амлодипина только среди больных с неишемической дилатационной кардиомиопатией. Число больных, прекративших участие в исследовании, и частота побочных эффектов были сравнимы в этих двух группах, но отеки и ортостатическая гипотония чаще выявлялись в группе амлодипина. Согласно результатам этого исследования амлодипин не увеличивает сердечно-сосудистую смертность у больных с тяжелой сердечной недостаточностью и может увеличить выживаемость больных с неишемической дилатационной кардиомиопатией [8].

Комбинация БРА и дигидропиридинового АК является одной из наиболее рациональных, так как обе группы препаратов действуют как вазодилататоры и обладают синергизмом в отношении снижения АД. При этом механизмы антигипертензивного действия БРА и АК кардинально отличаются, что определяет потенцирование действия данных классов препаратов при их совместном применении. Кроме того, совместное применение БРА и АК позволяет «нейтрализовать» контррегуляторные механизмы, снижающие эффективность препаратов, и

уменьшить побочное влияние каждого из составляющих комбинированного препарата [7].

Перспективным является появление фиксированной комбинации БРА нового поколения – телмисартана и дигидропиридинового АК третьего поколения – амлодипина.

Одним из масштабных исследований по изучению антигипертензивного действия комбинации телмисартана с амлодипином можно считать двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах 4×4. В исследование были включены более 1460 пациентов с АГ 1 и 2-й степени, которые получали терапию телмисартаном в дозе 0, 20, 40, 80 мг в комбинации с амлодипином в дозе 0; 2,5; 5; 10 мг. Наибольшее снижение АД (–26,4/–20,1 мм рт. ст.) наблюдалось в группе пациентов, получавших комбинацию телмисартана в дозе 80 мг с амлодипином в дозе 10 мг, через 8 нед лечения целевые значения АД достигли 76,5% пациентов этой группы. Частота возникновения побочных эффектов была достоверно ниже при использовании комбинации препаратов телмисартана 80 мг с амлодипином 10 мг – 9,5%, чем при назначении монотерапии амлодипином – 17% ($p<0,05$).

Субанализ исследования обнаружил достоверное и значимое снижение ДАД у пациентов с плохо контролируемой АГ. Через 2 нед лечения целевых значений ДАД достигли 85% пациентов при приеме комбинации телмисартана 80 мг с амлодипином 10 мг, данный эффект сохранялся на протяжении всего периода лечения [7].

В исследовании TEAMSTA показано, что комбинация телмисартана 80 мг и амлодипина 10 мг обеспечивает достижение снижения АД (САД <140 мм рт. ст. или снижение на 10 мм рт. ст. и более) до 99,7% пациентов, в том числе у пациентов высокого риска. Уже через 1–2 нед после начала терапии данная комбинация позволяла снизить уровень САД и ДАД. На фоне комбинированной терапии 82,7% пациентов достигли целевых значений АД. Целевые цифры АД достигли 50,4% пациентов в группе комбинированной терапии, 35,6% пациентов при приеме телмисартана и 24,1% пациентов в группе амлодипина ($p<0,05$) [18–21].

БРА и АК относятся к «метаболически нейтральным» антигипертензивным препаратам, что делает эту комбинацию привлекательной для пациентов с нарушенным липидным и углеводным обменом, в том числе для пациентов с метаболическим синдромом. При изучении эффективности комбинированной терапии телмисартана 80 мг с амлодипином 10 мг было отмечено, что у пациентов АГ с СД типа 2 достижение АД меньше 140/90 мм рт. ст. наблюдалось в 87% случаев, что было достоверно больше при сравнении с аналогичными показателями в группе пациентов без СД – 74,3% ($p<0,05$). Степень снижения АД в группе пациентов с СД типа 2 составила 29,1/20,2 мм рт. ст., что было значительно больше при сравнении с пациентами без СД – 25,1/19,4 мм рт. ст. ($p<0,05$). Кроме того, в группе пациентов с СД типа 2 при приеме комбинации телмисартана с амлодипином отмечался дозозависимый эффект уменьшения МАУ.

Высокий антигипертензивный эффект комбинации телмисартана 80 мг и амлодипина 10 мг наблюдался и у пациентов с ожирением. Достижение целевых значений АД отмечалось у 81,7% пациентов с ожирением и не имело достоверных отличий при сравнении с пациентами с нормальной массой тела – 83,1%.

Таким образом, фиксированная комбинация телмисартана с амлодипином представляет собой эффективный антигипертензивный препарат, достоинством которого является его метаболическая нейтральность [3, 7, 18, 19, 21, 27, 30].

Способ применения и побочные эффекты

Твинста® принимают 1 раз в сутки в связи с длительным $T_{1/2}$ и продолжительным адекватным контролем АД. При АГ обычная начальная доза препарата составляет 40/5 мг/сут. У большинства пациентов не требуется увеличение дозы, однако максимальная доза составляет 80/10 мг/сут. Не следует увеличивать дозу препарата в

течение первых 2 нед применения при недостаточном контроле уровня АД, так как максимальный эффект препарата развивается позднее [35].

Применение телмисартана с амлодипином позволяет снизить частоту побочного действия препаратов [7]. Как известно, отечность голеней является частым дозозависимым побочным эффектом применения дигидропиридинового АК – амлодипина. В основе развития этого побочного эффекта лежит артериолярная дилатация, приводящая к повышению внутрикапиллярного давления и усилению экссудации жидкости из капилляров в интерстициальное пространство. При этом не происходит повышения объема циркулирующей плазмы и задержки натрия, поскольку амлодипин обладает собственным натрийуретическим действием. Телмисартан вызывает вазодилатацию посткапиллярных венул и снижает повышенное гидростатическое давление в капиллярах, таким образом препятствует развитию отеков голеней [15].

В исследовании, опубликованном в журнале *Clinical Hypertension* в 2009 г., показано, что комбинация телмисартана и амлодипина характеризуется высокой переносимостью и безопасностью, аналогичной таковой у плацебо.

В исследованиях отмечена хорошая переносимость данной комбинации, причем процент побочных реакций при его использовании был ниже, чем аналогичный показатель в контрольной группе [18, 19, 21].

Заключение

Твинста® – современный комбинированный АГП, который обеспечивает не только эффективный контроль АД, но и за счет доказанного протективного эффекта в отношении всех органов-мишеней улучшает прогноз жизни пациентов с АГ.

В клинических исследованиях показано, что каждый из компонентов препарата Твинста® (телмисартан и амлодипин) обеспечивает дополнительные преимущества при лечении пациентов с метаболическим синдромом (улучшает параметры углеводного и липидного обмена), пациентов с нарушением функции почек (вызывает регрессию протеинурии), а также пациентов с ГЛЖ (вызывает ее регрессию).

Таким образом, препарат Твинста® является представителем современных комбинированных АГП, имеет благоприятный профиль эффективности и безопасности, доказанный в крупных клинических исследованиях.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3: 5–26.
2. Амосова Е.Н. Блокада рецепторов ангиотензина – новое направление в лечении артериальной гипертензии. Укр. кардиол. журн. 1999; 4: 87–91.
3. Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Щикота А.М. и др. Особенности комбинированной антигипертензивной терапии в современном лечении артериальной гипертензии. Рус. мед. журн. 2011; 19 (26): 1630–9.
4. Кобалава Ж.Д. Место комбинированной антигипертензивной терапии в современном лечении артериальной гипертензии. Клиническая фармакология и терапия 2001; 10 (3).
5. Лукина Ю.В. Препарат амлодипина – новый старый знакомый. Русский медицинский журнал 2011; 5: 343–347.
6. Чазова И.Е. Новые Европейские рекомендации по ведению пациентов с артериальной гипертензией: место сартанов. Системные гипертензии 2008; 2: 4–7.
7. Чазова И.Е., Карпов Ю.А., Остроумова О.Д. Заседание совета экспертов «Новое в комбинированной терапии артериальной гипертензии». Системные гипертензии 2012; 3: 66–8.
8. Яльмов А.А., Шехян Г.Г., Щикота А.М. и др. Антагонисты кальция в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Участковый терапевт. 2012; 5: 7.
9. Alizade IG, Karayeva NT. The effects of amlodipine on cerebral circulatory values in patients with essential hypertension. *Anadolu Kardiyol Derg* 2001; 1 (1): 14–6.
10. ALLHAT officers and co-ordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.

11. Battersbill AJ, Scott LJ. Telmisartan: preparation application in treatment of arterial hypertension. *Drugs* 2006; 66 (1): 51–83.
12. Detry JM. Amlodipine and the total ischemic burden: Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE) trial. *Methodology, safety and toleration. Cardiology* 1994; 85 (Suppl. 2): 24–30.
13. Elmer PJ, Grimm RJr, Laing B et al. Lifestyle intervention: results of the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Prev Med* 1995; 24 (4): 378–88.
14. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan or amlodipine-based regimens: VALUE, a randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.
15. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
16. Mancia G, Parati G, Bilo G et al. Ambulatory Blood Pressure Values in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Hypertension* 2012; 60: 1400–6.
17. Muller JE. Circadian variation and triggering of acute coronary events. *Amer. Heart J.* 1999; 137: 1–8.
18. Neldam S, Edwards C, Jones R. 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: 2145–53.
19. Neldam S, Edwards C, Lang M, Jones R for The TEAMSTA-5 and TEAMSTA-10 Investigators. Long-Term Tolerability and Efficacy of Single-Pill Combinations of Telmisartan 40–80 mg Plus Amlodipine 5 or 10 mg in Patients Whose Blood Pressure Was Not Initially Controlled by Amlodipine 5–10 mg: Open-Label, Long-Term Follow-Ups of the TEAMSTA-5 and TEAMSTA-10 Studies. *Current Ther Res, Clin Exp* 2012; 73 (1/2): 65–84.
20. Neutel JM, Klein C, Meinicke TW. Long-term efficacy and tolerability of telmisartan as monotherapy and in combination with other antihypertensive medications. *Blood Press* 2002; 11: 302–9.
21. Neutel J, Mancia G, Black H 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 (ERRATUM *J Clin Hypertens* doi: 10.1111/jcb.12025).
22. Neutel JM, Smith DH. Dose response and antihypertensive efficacy of the AT1 receptor antagonist telmisartan in patients with mild to moderate hypertension. *Adv. Ther.* 1998; 15: 206–217.
23. Nicbolls MG, Charles CJ, Crozier IG et al. Blockade of the renin-angiotensin system. *J Hypertension* 1994; 10 (Suppl.): 95–103.
24. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–25.
25. Pitt B et al. Effect of amlodipine on progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT investigators. *Circulation* 2000; 102 (13): 1503–10.
26. Ragot S, Ezzabber A, Meunier A. Comparison of trough effect of telmisartan vs perindopril using self blood pressure measurement: EVEREST study. *J Hum Hypertension* 2002; 16: 865–73.
27. Rippin J, Bain SC, Barnett AH. Rationale and design of diabetics exposed to telmisartan and enalapril (DETAIL) study. *J Diabetes Complications* 2002; 16 (3): 195–200.
28. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *J Hypertens* 2012; 30: 1277–88.
29. Schmerbach K, Unger T. Pharmacoeconomics and quality of life analysis of telmisartan in hypertension treatment. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcome Research* 2007; 7 (5): 435–444.
30. Sharma AM, Bakris G, Neutel JM et al. Single-pill combination of telmisartan/amlodipine versus amlodipine monotherapy in diabetic hypertensive patients: an 8-week randomized, parallel-group, double-blind trial. *Clin Ther* 2012; 34: 537–51.
31. Smith DH, Matzek KM, Kempthorne-Rawson J. Dose response and safety of telmisartan in patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Pharmacology* 2000; 40: 1380–90.
32. Smith DH. Treatment of hypertension with an angiotensin II-receptor antagonist compared with an angiotensin-converting enzyme inhibitor: a review of clinical studies of telmisartan and enalapril. *Clin Ther* 2002; 24: 1484–501.
33. Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174–83.
34. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Brit Med J* 1998; 317: 703–13.
35. Инструкция по медицинскому применению препарата Твинста®.
36. Инструкция по медицинскому применению препарата Микардис®.