

Терапевтический потенциал фелодипина — дигидропиридинового производного блокаторов медленных кальциевых каналов — у пациентов с артериальной гипертензией

А.Е. Березин

Березин Александр Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 2 1-го медицинского факультета Запорожского государственного медицинского университета

Актуальность проблемы артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия (АГ) сохраняет свое значение как одна из важнейших медицинских проблем, от решения которой во многом зависит увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов, а также снижение кардиоваскулярного риска, инвалидизации и смертности. Во многочисленных рандомизированных клинических (РКИ) и обсервационных исследованиях продемонстрирована возможность улучшения клинических исходов у пациентов с АГ независимо от ее тяжести, продолжительности, наличия коморбидных состояний, возраста, гендерной и расовой принадлежности больных. Эволюция мнений о методах стратификации пациентов с АГ в группы риска привела к созданию единой системы расчета суммарного (глобального) кардиоваскулярного риска и ассоциированного с ним подхода к профилактике и лечению. При этом представления о ведущей роли поражения органов-мишеней сменились более сдержанным отношением, особенно к клинически неманифестным формам.

В настоящее время эксперты таких авторитетных ассоциаций как American Heart Association; European Society of Cardiology; Société Française d'Hypertension Artérielle; European Society of Hypertension; American Academy of Family Physicians; National Institute of Clinical Excellence; National Heart, Lung, and Blood Institute; Heart and Stroke Foundation of Canada настаивают на необходимости рассматривать собственно величину артериального давления (АД), как систолического, так и диастолического, в качестве наиболее важного фактора, определяющего абсолютный кардиоваскулярный риск. При этом редукция последнего рассматривается как атрибут снижения уровня АД. Однако так называемые ассоциированные клинические состояния, обладающие дополнительным модулирующим влиянием на выживаемость больных АГ, являются одним из совокупных факторов, которые придется принять во внимание при создании

стратегии профилактики и лечения. В этой связи дискуссия вокруг наиболее оптимального антигипертензивного препарата первого выбора выглядит достаточно актуальной. Если в 1990-х годах по результатам многочисленных РКИ установлены высокие органопротекторные свойства блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) в селективных популяциях больных, то после завершения исследования ASCOT стратегия лечения пациентов с АГ, основанная на применении БМКК, стала привлекать все больше внимания, что в определенной мере обусловило ренессанс этого класса антигипертензивных лекарственных средств. Настоящая лекция посвящена перспективам применения фелодипина — дигидропиридинового производного БМКК — у пациентов с АГ, а также больных высокого кардиоваскулярного риска, обусловленного различными коморбидными состояниями.

Фармакодинамические и фармакокинетические характеристики фелодипина

Фелодипин — классический представитель дигидропиридиновых производных БМКК — быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте при приеме внутрь. Биодоступность препарата не зависит от приема пищи. Грейпфрутовый сок способен удваивать биодоступность препарата. Необходимо помнить о том, что при сочетанном применении ряд лекарственных средств (дигоксин, бензодиазепины, эритромицин, циметидин, такролимус, флекаинид, имипрамин, пропafenон, теофиллин, сорафениб), а также алкоголь способны приводить к повышению концентрации фелодипина в плазме крови. Не отмечают клинически значимой фармакокинетической интеракции между фелодипином и метопрололом. В свою очередь фенитоин, карбамазепин и барбитураты могут снижать биодоступность фелодипина.

Вследствие быстрой биотрансформации при первичном прохождении через печень системная биодоступность составляет 15% и не зависит от дозы (в диапазо-

не 5–20 мг/сут однократно). Препарат фактически полностью связывается с альбуминами плазмы крови и подвергается биотрансформации в печени системой цитохромов P450 CYP 3A4. Через 72 ч после однократного приема секретируется в виде неактивных метаболитов с мочой и калом приблизительно 72 и 10% лекарственного средства соответственно. Средний период полужизни фелодипина составляет $24,5 \pm 7,0$ ч у пациентов с АГ и $27,5 \pm 8,4$ ч — у здоровых лиц. У пациентов с печеночной недостаточностью клиренс фелодипина может редуцироваться на 60%, тогда как при развитии почечной недостаточности этот показатель существенно образом не изменяется. Кроме того, препарат способен проникать через гематоэнцефалический барьер и плаценту. Необходимо отметить, что в исследованиях на животных не выявлено тератогенного эффекта препарата в широком диапазоне доз.

После однократного приема внутрь фелодипин приводит к существенному снижению общего периферического сосудистого сопротивления, что ассоциируется с некоторым рефлекторным повышением частоты сердечных сокращений (приблизительно на 5–10 уд./мин). При длительном приеме препарата эффект симпатической стимуляции регрессирует и частота сердечных сокращений не повышается так отчетливо, как после приема первой дозы. Фелодипин в терапевтических дозах имеет дозозависимый антигипертензивный эффект, выраженность которого хорошо коррелирует с плазменной концентрацией препарата. Фелодипин не оказывает негативного влияния на проводящую систему сердца и не снижает активности пейсмекера. При этом вазкулярная селективность фелодипина является наиболее высокой в своем классе (табл. 1).

Установлено, что фелодипин способен оказывать благоприятное влияние в отношении активности плазменной и тканевой активности ренин-ангиотензиновой (РАС) и симпатoadренальной си-

стем (САС), что в значительной мере обуславливает реализацию органопротекторных качеств препарата, в том числе касающихся реверсии гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), а также восстановления функции эндотелия артерий. Препарат не оказывает отрицательного инотропного эффекта и не обладает клинически значимым метаболическим паттерном. Фелодипин способен улучшать легочную гемодинамику у пациентов с документированной хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой. При этом препарат не оказывает негативного влияния на бронхиальную проходимость и альвеолярную перфузию. Для фелодипина доказана способность к реверсии микроальбуминурии и протеинурии. Кроме того, препарат обладает благоприятным влиянием в отношении внутрилечивочковой гипертензии, а также способен оказывать натрийуретический и нефропротекторный эффекты.

Наиболее часто обсуждаемым негативным побочным эффектом фелодипина являются отеки, однако частота их развития не превышает 10% при применении препарата в дозе 5 мг/сут (табл. 2). Необходимо отметить, что вероятность возникновения отека носит отчетливый дозозависимый характер и может ассоциироваться с возрастом пациентов. Тем не менее реальная частота регистрации этого побочного эффекта существенно ниже, чем у других представителей класса дигидропиридиновых БМКК, и сопоставима с таковой у леркандипина. Другие побочные эффекты в виде артериальной гипотензии в ортостазе, головной боли, головокружения, тахикардии, покраснения кожи и гиперплазии десен встречаются менее чем в 8% случаев. Ангионевротический отек вследствие приема фелодипина к настоящему времени представлен единичными случаями. Препарат не оказывает отрицательного влияния в отношении риска возникновения

эректильной дисфункции, а также либидо. В целом серьезные побочные эффекты, связанные с фелодипином, в РКИ регистрировались менее чем в 0,5% случаев, а профиль безопасности препарата рассматривается как высокий.

Клиническая эффективность фелодипина у пациентов с АГ

В ранних клинических исследованиях, посвященных оценке антигипертензивной эффективности фелодипина, установлено, что при приемлемом профиле переносимости и безопасности препарат при однократном применении позволяет достичь целевого уровня АД почти у 75% пациентов с АГ, благоприятно влияя на показатели качества жизни и реверсию поражения органов-мишеней. Далее в РКИ SISH и HOT установлено, что в когорте пациентов с мягкой систолической АГ фелодипин способствует существенной редукции гипертрофии ЛЖ, повышению качества жизни на фоне достижения адекватного контроля АД. Кроме того, препарат вызывает значительную реверсию «жесткости» сосудистой стенки, существенным образом снижая скорость распространения пульсовой волны за счет улучшения демпфирующих характеристик сосуда. В когорте больных с изолированной систолической АГ, в том числе пожилого и старческого возраста, фелодипин достаточно устойчиво и гладко способствует достижению эффективного контроля, как над величиной офисного АД, так и суточного профиля последнего. При этом, как правило, не наблюдается таких неблагоприятных побочных эффектов, как артериальная гипотензия в ортостазе и клинические признаки гиперсимпатикотонии. В то же время, необходимо отметить, что для пациентов этой группы суточная доза препарата обычно ниже и часто не превышает 5 мг.

Препарат хорошо комбинируется с различными антигипертензивными лекарственными средствами, его часто используют как один из компонентов фикса-

рованной комбинации. При этом в случае применения в качестве одного из компонентов диуретика или блокатора РАС (ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагониста рецепторов ангиотензина II) обычно наблюдается аддитивный антигипертензивный эффект. Эти сведения побудили к созданию низкодозовых комбинаций антигипертензивных лекарственных средств на основе фелодипина. Необходимо отметить, что низкодозовые комбинации антигипертензивных лекарственных препаратов пользуются известной популярностью благодаря возможности достижения адекватного контроля уровня АД при однократном применении у пациентов в основном с мягкой, а иногда умеренной АГ. Вместе с тем их положительное влияние на клинические исходы подвергалось анализу лишь в некоторых РКИ. Так, в исследовании STOP-2 приняли участие 6614 больных с АГ (АД >180/105 мм рт. ст.) в возрасте 70–84 лет. Пациенты распределены на группы в зависимости от назначенного инициального антигипертензивного лекарственного средства: традиционные препараты (атенолол, метопролол, линдолол, гидрохлоротиазид + амилорид), иАПФ (эналаприл, лизиноприл) или БМКК (фелодипин, израдипин). Если целевой уровень АД (<160/95 мм рт. ст.) не достигнут на протяжении 2 мес монотерапии, принимали решение о комбинированном лечении. «Твердыми» конечными точками испытания были фатальный инсульт, фатальный инфаркт миокарда и все фатальные случаи кардиоваскулярных заболеваний. Необходимо отметить, что среди всех рандомизированных в клинические исследования пациентов у 719 (10,9%) выявлен сахарный диабет. Анализ полученных данных показал, что частота встречаемости «твердой» конечной точки на протяжении 6 лет лечения во всех группах больных была сопоставима. Относительный риск (ОР) возникновения «твердой» конечной точки у пациентов в группе иАПФ по сравнению с группой больных, получавших традиционную антигипертензивную терапию, составил 1,01 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,84–1,22; p=0,89). Для когорты больных, принимавших БМКК, этот показатель составил 0,97 (95% ДИ 0,80–1,17; p=0,97). Различий в отношении частоты возникновения смертельного исхода у пациентов, получавших иАПФ и БМКК (ОР 1,04; 95% ДИ 0,86–1,26; p=0,67), также не выявлено. Вместе с тем БМКК имели преимущество перед иАПФ по способности предотвращать фатальный исход, связанный с инфарктом миокарда (ОР 0,77; 95% ДИ 0,61–0,96; p=0,018) и сердечной недостаточностью (СН) (ОР 0,78; 95% ДИ 0,63–0,97; p=0,025). Благоприятные эффекты иАПФ и БМКК относительно улучшения клинических исходов также не различались и в когортах пациентов с сахарным диабетом. Таким образом, в РКИ STOP-2 впервые продемонстрирован достаточно выраженный терапевтический потенциал БМКК, превосходящий в селективных популяциях таковой у иАПФ.

Таблица 1 Фармакодинамические характеристики сосудистой и миокардиальной селективности некоторых дигидропиридиновых производных БМКК

Препарат	Фармакодинамические характеристики сосудистой и миокардиальной селективности	
	Хронотропная селективность <i>in vivo</i>	
	Хронотропная селективность <i>in vivo</i>	Хронотропная/инотропная селективность <i>in vivo</i>
Фелодипин	121	1
Амлодипин	15	2
Нифедипин	47	20

Таблица 2 Частота возникновения побочных эффектов фелодипина по сравнению с плацебо (%)

Побочный эффект	Плацебо (n=334)	Фелодипин		
		2,5 мг/сут (n=255)	5,0 мг/сут (n=581)	10 мг/сут (n=408)
Периферические отеки	3,3	2,0	8,8	17,4
Астения	3,3	3,9	3,3	2,2
Учащенное сердцебиение	2,4	0,4	1,4	2,5
Покраснение кожи	0,9	3,9	6,2	8,4
Тошнота	1,5	1,2	1,7	1,0
Диспепсия	1,2	3,9	0,7	0,5
Обстипация	0,9	1,2	0,3	1,5
Головная боль	10,2	10,6	11,0	14,7
Головокружение	2,7	2,7	3,6	3,7
Кашель	0,3	0,8	1,2	1,7
Кожная сыпь	0,9	2,0	0,2	0,2

В 40-месячном исследовании FEVER изучали влияние на твердые клинические и суррогатные точки различных стратегий лечения, основанных на приеме гидрохлоротиазид а и/или фелодипина у 9800 больных в возрасте 50–79 лет с мягкой и умеренной АГ и наличием ≥ 1 дополнительного кардиоваскулярного фактора риска (АД 140–180/90–100 мм рт. ст.). Дизайн испытания предполагал возможность добавления через 3 мес после начала исследования фелодипина или плацебо дополнительно к диуретику (гидрохлоротиазид 12,5 мг/сут). Анализ полученных данных показал, что к моменту завершения испытания в группе фелодипина среднее АД составляло 137,3/82,5 мм рт. ст., а в группе плацебо — 142,5/85,0 мм рт. ст. При этом обе стратегии лечения были хорошо переносимы. Вместе с тем в группе фелодипина отмечена достоверная редукция частоты встречаемости первичной конечной точки (фатальный и нефатальный инсульт) на 27% ($p=0,001$), всех кардиоваскулярных событий — на 27% ($p<0,001$), смерти от всех причин — на 31% ($p=0,006$), коронарных событий — на 32% ($p=0,024$), СН — на 30% ($p=0,239$), кардиоваскулярной смерти — на 33% ($p=0,019$), рака — на 36% ($p=0,017$). Исследователи пришли к заключению, что даже достижение разницы в величине АД $2/4$ мм рт. ст. способствует достоверному регрессированию частоты встречаемости «твердых» клинических конечных точек (табл. 3).

Применение комбинации фелодипин + гидрохлоротиазид в низких дозах вполне безопасно, отличается хорошей переносимостью и способствует достоверному улучшению клинических исходов и прогноза.

В последующем РКИ HOT с участием 18 790 пациентов с АГ высокого кардиоваскулярного риска продемонстрирована возможность достижения оптимального уровня АД при применении комбинации антигипертензивных лекарственных средств, включающих в частности фелодипин в низкой дозе. Кроме того, оказалось, что достижение оптимального уровня АД позволяет эффективно контролировать риск наступления смертельного исхода и серьезных кардиоваскулярных событий как в общей популяции, так и в селективной когорте пациентов с сахарным диабетом, метаболическим синдромом, диабетической нефропатией, абдоминальным ожирением. Показано, что БМКК способствуют достоверному и существенному регрессу риска возникновения мозгового ишемического инсульта ($p<0,001$), превосходя в этом отношении иАПФ. В целом, профиль эффективности/безопасности у фелодипина может быть расценен как достаточно оптимистичный для

проведения длительной антигипертензивной терапии в различных когортах больных АГ, в том числе с различными коморбидными состояниями, такими как ХОБЛ, бронхиальная астма. Необходимо также отметить, что высокая церебропротекторная активность БМКК позволяет рассматривать фелодипин, в частности, как перспективное лекарственное средство в когорте пациентов с изолированной АГ, а также у лиц пожилого возраста.

Ренопротекторная эффективность фелодипина

Установлено, что применение фелодипина в монотерапии и в комбинации с иАПФ позволяет снизить риск возникновения альбуминурии/протеинурии у пациентов с АГ, диабетической и недиабетической нефропатией, а также увеличить продолжительность додиализного периода в когорте лиц с документированной хронической болезнью почек. При этом применение фелодипина позволяет добиться превенции гломерулярного повреждения без инициальной редукции скорости клубочковой фильтрации, что может иметь серьезное клиническое значение в когорте пациентов с хронической болезнью почек. Существует доказательство высокой антипротеинурической эффективности фелодипина у пациентов с воспалительными гломерулопатиями, такими как IgA-нефропатия. В ряде случаев комбинация иАПФ и фелодипина приводила не только к существенному регрессированию выраженности протеинурии и снижению АД, но и уменьшению выраженности азотемии. Необходимо отметить, что механизм реализации ренопротекторного эффекта фелодипина близок к таковому у иАПФ, что явилось основанием для применения комбинаций на основе фелодипина с иАПФ (рамиприл, эналаприл) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (вальсартан).

Перспективы применения БМКК у пациентов с СН и стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС)

Применению БМКК при СН и ИБС способствовало появление многочисленных работ, обосновывающих наличие у этих блокаторов большого числа потенциальных преимуществ. К последним, наряду с безусловной вазодилатирующей активностью, относят их способность к торможению адгезии и агрегации тромбоцитов, окислению атерогенных липопротеидов низкой плотности, супрессии процессов атероматоза, снижению образования тромбосана и простагландина F_{2α}, повышению продукции эндогенных депрессоров простагландинов и эндотелиального релаксирующего фактора, а также потенциации фибринолиза. Большое значение

придают их способности в значительной степени ограничивать зоны ишемического повреждения и некроза в миокарде, оказывать кардиопротекторный эффект путем торможения перекисидации мембран клеток во время ишемии и реперфузии, а также их антиаритмическим свойствам. Вазодилатирующая активность БМКК различным образом отражается на степени нейрогуморальной активации у больных с дисфункцией ЛЖ. С одной стороны, достаточно хорошо известно, что все периферические вазодилататоры стимулируют высвобождение ренина и норадреналина, увеличивая тем самым активность PАС и САС, что рассматривают как независимый фактор кардиоваскулярного риска. С другой стороны, блокада кальциевого тока в эффекторных звеньях PАС и САС ингибирует механизмы продукции и секреции ренина и норадреналина. Предполагалось, что прием БМКК будет ограничивать элевацию последних в плазме крови даже при выраженной вазодилатации. Вместе с тем имеются сообщения о благоприятных эффектах БМКК в лечении СН в условиях эксперимента. В этих случаях отмечено положительное влияние хронической блокады кальциевого тока на контрактильную способность ЛЖ. Дигидропиридиновые производные на модели застойной хронической СН способствовали существенному снижению уровня циркулирующего и локального почечного эндотелина-1, что сопровождалось выраженной достоверной депрессией периферического сосудистого сопротивления, давлением в легочной артерии и повышением сердечного выброса. Таким образом, теоретическое обоснование возможности применения БМКК и фелодипина, в частности у пациентов с СН, выглядело достаточно оптимистично и, в принципе, подтверждено дальнейшими РКИ. Необходимо принять во внимание тот факт, что описанные выше критерии являются суррогатными, тогда как в отношении «твердых» клинических конечных точек не существовало аргументированного мнения. Результаты РКИ V-HeFT II и V-HeFT III продемонстрировали возможность реверсии плазменной активности предсердного натрийуретического пептида при отсутствии благоприятного влияния в отношении продолжительности и качества жизни пациентов с СН. Негативного влияния на эволюцию СН при применении фелодипина не выявлено.

В целом благоприятное влияние дигидропиридиновых производных БМКК в отношении клинических исходов и смертности у пациентов с ИБС и высокого кардиоваскулярного риска продемонстрировано в РКИ ACTION. Кроме того, в когорте больных с сохраняющейся персистенцией ишемических изменений на электрокардиограмме, несмотря на применение адекватных доз блокаторов β -адренорецепторов, дополнительный прием фелодипина способствовал повышению антиангинальной эффективности, уровня физической работоспособности и качества жизни.

Таблица 3

Частота встречаемости первичной конечной точки в исследовании FEVER

Показатель	На 1000 пациенто-лет		ОР	p
	Фелодипин	Плацебо		
Все случаи инсульта	11,2	15,9	0,72	0,0002
Фатальный инсульт	2,1	3,1	0,70	0,0002
Нефатальный инсульт	9,1	12,7	0,72	0,0002

Нейропротекторный потенциал фелодипина

В ряде экспериментальных и клинических исследований установлена способность препарата препятствовать снижению когнитивной активности при длительном наблюдении. Кроме того, фелодипин в когорте пациентов с болезнью Паркинсона продемонстрировал возможность регрессии ряда клинических симптомов этого заболевания, оказывая благоприятное влияние на качество и продолжительность жизни пациентов в тех же дозах, какие применяли для лечения АГ. Тем не менее предполагается, что реализация нейропротекторного потенциала препарата, вероятно, находится вне непосредственной связи с его антигипертензивными качествами, что требует дальнейшего изучения этого вопроса.

Ангиопозитические и вазопротекторные свойства фелодипина

Дигидропиридиновые БМКК находят широкое применение при лечении облитерирующего атеросклероза периферических артерий, эндартериита, различных ангиопатий и многих васкулитов, включая дигитальные некротические формы и болезнь Рейно. Фелодипин не только способствует повышению эффективного объемного артериолярного кровотока, но и реализует антиоксидантный, противовоспалительный и мембраностабилизирующий эффект, который в значительной мере обуславливает антиишемический потенциал препарата. Вероятно, благоприятный ангиопозитический и метаболический эффекты фелодипина при васкулитах и диабетической ангиопатии могут быть связаны с повышением утилизации глюкозы тканями, снижением активности фибробластов, стимуляцией неоангиогенеза и реверсией дисфункции эндотелия.

В заключение необходимо отметить, что фелодипин обладает достаточно привлекательным профилем эффективности и безопасности, позволяющим рассматривать его как перспективный антигипертензивный лекарственный препарат для длительной терапии у весьма широкого круга пациентов различного возраста с АГ высокого кардиоваскулярного риска, опосредованного различными коморбидными состояниями, включая ИБС, диастолическую дисфункцию ЛЖ, абдоминальное ожирение, нефропатию, васкулиты и окклюзирующие заболевания периферических артерий.

Список использованной литературы

Al-Niaimi F., Lyon C. (2010) Felodipine-induced eruptive telangiectasia following mastectomy and radiotherapy. *Br. J. Dermatol.*, 162(1): 210–211.

Antoniceilli R., Omboni S., Giovanni D.C. et al. (2002) Smooth blood pressure control obtained with extended-release felodipine in elderly patients with hypertension: evaluation by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Drugs Aging*, 19(7): 541–551.

Bailey D.G., Dresser G.K. (2004) Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 4(5): 281–297.

Beckey C., Lundy A., Lutfi N. (2007) Lercanidipine in the treatment of hypertension. *Ann. Pharmacother.*, 41(3): 465–473.

Black H.R., Elliott W.J., Weber M.A. et al. (2001) One-year study of felodipine or placebo for stage 1 isolated systolic hypertension. *Hypertension*, 38(5): 1118–1123.

Borhani N.O., Mercuri M., Borhani P.A. et al. (1996) Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA*, 276(10): 785–791.

Brachmann J., Ansari A., Mahla G. et al. (2008) Effective and safe reduction of blood pressure with the combination of amlodipine 5 mg and valsartan 160 mg in hypertensive patients not controlled by calcium channel blocker monotherapy. *Adv. Ther.*, 25(5): 399–411.

Byington R.P., Miller M.E., Herrington D. et al. (1997) Rationale, design, and baseline characteristics of the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT). *Am. J. Cardiol.*, 80(8): 1087–1090.

Cambell L.M., Ross J.R., Goves J.R. et al. (1989) A dose-finding, placebo-controlled study on extended-release felodipine once daily in treatment of hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 14(6): 869–873.

Campbell L.M., Cowen K.J., Cranfield F.R. et al. (1990) Felodipine-ER once daily as monotherapy in hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 15(4): 569–573.

Cerasola G., Cottone S., Mangano M.T. et al. (1988) Effects of felodipine on natriuresis, atrial natriuretic factor, the renin-angiotensin-aldosterone system, and blood pressure in essential hypertension. *Clin. Ther.*, 10(6): 694–703.

Cerasola G., Cottone S., Nardi E. et al. (1990) Reversal of cardiac hypertrophy and left ventricular function with the calcium antagonist felodipine in hypertensive patients. *J. Hum. Hypertens.*, 4(6): 703–708.

Chen Y.Y., Sun N.L., Zhang W.Z. et al. (2007) Efficacy, safety and tolerance of Felodipine controlled release tablets and Felodipine controlled release tablets associated combination therapy in the treatment of mild to moderate essential hypertension in China. *Beijing Da Xue Xue Bao*, 39(6): 619–623.

Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al.; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee (2003) Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 42(6): 1206–1252.

Chung J., Park P.G., Song K.I. (2002) IgA nephropathy in a patient with polycythemia vera. Clinical manifestation of chronic renal failure and heavy proteinuria. *Am. J. Nephrol.*, 22(4): 397–401.

Cohn J.N. (1994) Vasodilators in heart failure. Conclusions from V-HeFT II and rationale for V-HeFT III. *Drugs*, 47 Suppl. 4: 47–57.

Cohn J.N., Archibald D.G., Ziesche S. et al. (1986) Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N. Engl. J. Med.*, 314(24): 1547–1552.

Csiki Z., Garai I., Shemirani A.H. et al. (2011) The effect of metoprolol alone and combined metoprolol-felodipin on the digital microcirculation of patients with primary Raynaud's syndrome. *Microvasc. Res.*, 82(1): 84–87.

Cvetković R.S., Plosker G.L. (2005) Ramipril/felodipine extended-release fixed-dose combination: a review of its use in the management of essential hypertension. *Drugs*, 65(13): 1851–1868.

Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al.; ASCOT Investigators (2005) 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-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 366(9489): 895–906.

de Lason L., Hansen H.E., Juhl B. et al. (1997) Effect of felodipine on renal function and vasoactive hormones in infrarenal aortic surgery. *Br. J. Anaesth.*, 79(6): 719–725.

Dens J.A., Desmet W.J., Coussement P. et al. (2001) Usefulness of Nisoldipine for prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (results of the NICOLE study). *Nisoldipine in Coronary artery disease in Leuven. Am. J. Cardiol.*, 87(1): 28–33.

Dimenäs E., Wallander M.A., Svärdsudd K., Wiklund I. (1991) Aspects of quality of life on treatment with felodipine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 40(2): 141–147.

Doumas M., Anyfanti P., Lazaridis N. (2012) Effects of antihypertensive therapy on female sexual dysfunction: clinically meaningful? *J. Hypertens.*, 30(6): 1263–1264.

Dunselman P., Liem A.H., Verdel G. et al. (1997) Addition of felodipine to metoprolol vs replacement of metoprolol by felodipine in patients with angina pectoris despite adequate beta-blockade. Results of the Felodipine ER and Metoprolol CR in Angina (FEMINA) Study. Working Group on Cardiovascular Research, The Netherlands (WCN). *Eur. Heart J.*, 18(11): 1755–1764.

Dworkin L.D., Benstein J.A., Parker M. et al. (1993) Calcium antagonists and converting enzyme inhibitors reduce renal injury by different mechanisms. *Kidney Int.*, 43(4): 808–814.

Edgar B., Lundborg P., Regårdh C.G. (1987) Clinical pharmacokinetics of felodipine. A summary. *Drugs*, 34 Suppl. 3: 16–27.

Elmfeldt D., Hedner T. (1985) Antihypertensive effects of felodipine compared with placebo. *Drugs*, 29 Suppl. 2: 109–116.

Epstein M. (1998) Calcium antagonists and renal disease. *Kidney Int.*, 54(5): 1771–1784.

Ferrari R., Visioli O. (1991) Protective effects of calcium antagonists against ischaemia and reperfusion damage. *Drugs*, 42 Suppl. 1: 14–26.

Fogari R., Derosa G., Zoppi A. et al. (2005) Comparison of the effects of valsartan and felodipine on plasma leptin and insulin sensitivity in hypertensive obese patients. *Hypertens. Res.*, 28(3): 209–214.

Francis G.S., Cohn J.N., Johnson G. et al. (1993) Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*, 87(6 Suppl.): VI40–VI48.

Fray J.C., Lush D.J., Valentine A.N. (1983) Cellular mechanisms of renin secretion. *Fed. Proc.*, 42(15): 3150–3154.

Frishman W.H., Hainer J.W., Sugg J.; M-FACT Study Group (2006) A factorial study of combination hypertension treatment with metoprolol succinate extended release and felodipine extended release results of the Metoprolol Succinate-Felodipine Antihypertension Combination Trial (M-FACT). *Am. J. Hypertens.*, 19(4): 388–395.

Gashti C.N., Bakris G.L. (2004) The role of calcium antagonists in chronic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 13(2): 155–161.

Gojanovic B., Feihl F., Liaudet L., Waeber B. (2008) Concomitant calcium entry blockade and inhibition of the renin-angiotensin system: a rational and effective means for treating hypertension. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 9(1): 1–9.

Gomo C., Coriat R., Faivre L. et al. (2011) Pharmacokinetic interaction involving sorafenib and the calcium-channel blocker felodipine in a patient with hepatocellular carcinoma. *Invest. New Drugs*, 29(6): 1511–1514.

Gong L., Zhang W., Zhu Y. et al. (1996) Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J. Hypertens.*, 14(10): 1237–1245.

Grassi G., Seravalle G., Turri C. et al. (2003) Short-versus long-term effects of different dihydro-

pyridines on sympathetic and baroreflex function in hypertension. *Hypertension*, 41(3): 558–562.

Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T. et al. (1999) Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*, 354(9192): 1751–1756.

Herlitz H., Harris K., Risler T. et al. (2001) The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros Study. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 16(11): 2158–2165.

Illiceto S. (1997) Left ventricular dysfunction: which role for calcium antagonists? *Eur. Heart J.*, 18 Suppl. A: A87–A91.

Jing S., Sun N.L.; FACTS Working Group (2008) Curative effects on mild to moderate primary hypertension and influence on pulse wave velocity of slow releasing felodipine. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 88(42): 2962–2965.

Jonk A.M., Houben A.J., Schaper N.C. et al. (2011) Acute angiotensin II receptor blockade improves insulin-induced microvascular function in hypertensive individuals. *Microvasc. Res.*, 82(1): 77–83.

Katzman P.L., Hulthén U.L., Hökfelt B. (1988) Effects of the calcium antagonist felodipine on the sympathetic and renin-angiotensin-aldosterone systems in essential hypertension. *Acta Med. Scand.*, 223(2): 125–131.

Leenen F.H., Coletta E. (2010) Pharmacokinetic and antihypertensive profile of amlodipine and felodipine-ER in younger versus older patients with hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 56(6): 669–675.

Leonetti G., Gradnik R., Terzoli L. et al. (1985) Renal and antihypertensive effects of felodipine in hypertensive patients. *J. Hypertens. Suppl.*, 3(3): S161–S163.

Levy J., Zhu Z., Dunbar J.C. (2004) The effect of global brain ischemia in normal and diabetic animals: the influence of calcium channel blockers. *Endocrine*, 25(2): 91–95.

Littler W.A., Sheridan D.J. (1995) Placebo controlled trial of felodipine in patients with mild to moderate heart failure. UK Study Group. *Br. Heart J.*, 73(5): 428–433.

Liu L., Zhang Y., Liu G. et al.; FEVER Study Group (2005) The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J. Hypertens.*, 23(12): 2157–2172.

Ljung B. (1990) Vascular selectivity of felodipine: experimental pharmacology. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 15 Suppl. 4: S11–S16.

Lundgren H., Bengtsson C., Lapidus L., Bengtsson L. (1990) Antihypertensive drugs and glucose metabolism: comparison between a diuretic, a beta-blocker and felodipine, a new calcium antagonist in subjects with arterial hypertension and diabetes. *J. Intern. Med.*, 228(6): 597–602.

Ma R., Yu J., Xu D. et al. (2012) Effect of felodipine with irbesartan or metoprolol on sexual function and oxidative stress in women with essential hypertension. *J. Hypertens.*, 30(1): 210–216.

Makarounas-Kirchmann K., Glover-Koudounas S., Ferrari P. (2009) Results of a meta-analysis comparing the tolerability of lercanidipine and other dihydropyridine calcium channel blockers. *Clin. Ther.*, 31(8): 1652–1663.

Marras C., Gruneir A., Rochon P. et al. (2012) Dihydropyridine calcium channel blockers and the progression of parkinsonism. *Ann. Neurol.*, 71(3): 362–369.

Matsubara B.B., Franco M., Janicki J.S., Matsubara L.S. (2010) Effect of felodipine on myocardial and renal injury induced by aldosterone-high salt hypertension in uninephrectomized rats. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 43(5): 506–514.

Mohamad H.E., Askar M.E., Hafez M.M. (2011) Management of cardiac fibrosis in diabetic rats; the role of peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR-gamma) and calcium channel blockers (CCBs). *Diabetol. Metab. Syndr.*, 3(1): 4.

Morgan T., Anderson A. (2002) A comparison of candesartan, felodipine, and their combination in the treatment of elderly patients with systolic hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 15(6): 544–549.

Nordlander M., Abrahamsson T., Akerblom B., Thalén P. (1995) Vascular versus myocardial selectivity of dihydropyridine calcium antagonists as studied *in vivo* and *in vitro*. *Pharmacol. Toxicol.*, 76(1): 56–62.

Onwubere B.J., Obodo J.O., Oke D.A. et al. (2001) A randomised trial to compare the efficacy and safety of Felodipine (Plendil) and Nifedipine (Adalat) retard in patients with mild-to-moderate hypertension. *West Afr. J. Med.*, 20(4): 196–202.

Patel K.R., Peers E. (1988) Felodipine, a new calcium antagonist, modifies exercise-induced asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 138(1): 54–56.

Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. (2012) European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.*, 33(13): 1635–1701.

Poole-Wilson P.A., Lubsen J., Kirwan B.A. et al.; Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators (2004) Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet*, 364(9437): 849–857.

Reid J.L. (1990) Dose-plasma concentration-effect relationship of felodipine in essential hypertension: a review. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 15 Suppl. 4: S50–S56.

Sajkov D., McEvoy R.D., Cowie R.J. et al. (1993) Felodipine improves pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, 103(5): 1354–1361.

Scholze J., Grimm E., Herrmann D. et al. (2007) Optimal treatment of obesity-related hypertension: the Hypertension-Obesity-Sibutramine (HOS) study. *Circulation*, 115(15): 1991–1998.

Sica D.A. (2006) Interaction of grapefruit juice and calcium channel blockers. *Am. J. Hypertens.*, 19(7): 768–773.

Siewert-Delle A., Ljungman S., Hartford M., Wikstrand J. (1995) Effects of intensified blood-pressure reduction on renal function and albumin excretion in primary hypertension. Addition of felodipine or ramipril to long-term treatment with beta-blockade. *Am. J. Hypertens.*, 8(2): 113–123.

Sluiter H.E., Huysmans F.T., Thien T.A. et al. (1985) Haemodynamic, hormonal, and diuretic effects of felodipine in healthy normotensive volunteers. *Drugs*, 29 Suppl. 2: 26–35.

Société française d'hypertension artérielle (2012) Guidelines of the French Society of Hypertension: blood pressure measurements in the diagnosis

and monitoring of hypertensive patients. *Presse Med.*, 41(3 Pt. 1): 221–224.

Song H., Bao W., Wang H. et al. (2008) Effects of extended-release felodipine on endothelial vasoactive substances in patients with essential hypertension. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 46(3): 393–395.

Tarif N., Bakris G.L. (1997) Preservation of renal function: the spectrum of effects by calcium-channel blockers. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 12(11): 2244–2250.

Thongsri T. (2008) Effect and tolerability of felodipine ER (Feloten) in the treatment of hypertension assessed by office blood pressure and home blood pressure. *J. Med. Assoc. Thai.*, 91(5): 633–640.

Trenkwalder P., Schaeztl R., Borbas E. et al. (2008) Combination of amlodipine 10 mg and valsartan 160 mg lowers blood pressure in patients with hypertension not controlled by an ACE inhibitor/CCB combination. *Blood Press Suppl.*, 2: 13–21.

Verdecchia P., Reboldi G., Angeli F. et al. (2005) Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension*, 46(2): 386–392.

Wang J.G., Staessen J.A., Gong L., Liu L. (2000) Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Arch. Intern. Med.*, 160(2): 211–220.

Whitworth J.A.; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group (2003) 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J. Hypertens.*, 21(11): 1983–1992.

Yang L.Q., Yu J., Ma R.X. et al. (2011) Effect of different combined antihypertensive regimen on the erectile function in male hypertensive patients. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 39(7): 636–641.

Zabalgaitia M., Rahman S.N., Haley W.E. et al. (2001) Effect of regression of left ventricular hypertrophy from systemic hypertension on systolic function assessed by midwall shortening (HOT echocardiographic study). *Am. J. Cardiol.*, 88(5): 521–525.

Zanchetti A. (2005) Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? *J. Hypertens.*, 23(6): 1113–1120.

Zanchetti A., Rosei E.A., Dal Palù C. et al. (1998) The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J. Hypertens.*, 16(11): 1667–1676.

Zeng Z., Huang H., Li X. (2002) The effect and mechanism of felodipine on monocrotaline induced pulmonary hypertension in rats. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 25(8): 461–464.

Zhang Y., Zhang X., Liu L. et al.; for the FEVER Study Group (2012) Higher cardiovascular risk and impaired benefit of antihypertensive treatment in hypertensive patients requiring additional drugs on top of randomized therapy: is adding drugs always beneficial? *J. Hypertens.*, 30(11): 2202–2212.

Zhang Y., Zhang X., Liu L., Zanchetti A.; FEVER Study Group (2010) Effects of individual risk factors on the residual risk of cardiovascular events in a population of treated Chinese patients with hypertension: data from the Felodipine Event Reduction (FEVER) study. *J. Hypertens.*, 28(10): 2016–2025.

Zhang Y., Zhang X., Liu L., Zanchetti A.; FEVER Study Group (2011) Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur. Heart J.*, 32(12): 1500–1508.

Тестовые вопросы

(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)

1. К фармакокинетическим особенностям фелодипина относят:

- пресистемный метаболизм
- постсистемный метаболизм
- преимущественный почечный клиренс
- низкое связывание с альбуминами плазмы крови

2. Повышение концентрации фелодипина в плазме крови возможно при одновременном применении:

- фенотиазинов
- бензодиазепинов
- макролидов
- дигоксина

3. Системная биодоступность фелодипина снижается при одновременном приеме следующих лекарственных средств:

- карбамазепин
- барбитураты
- блокаторы β -адренорецепторов
- пропафенон

4. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты фелодипина:

- отечность стоп
- артериальная гипотензия в ортостазе
- головная боль
- головокружение

5. Как изменяется эффект симпатической стимуляции при длительном приеме фелодипина?

- регрессирует
- прогрессирует
- не изменяется

• отсутствует

6. Частота регистрации нежелательных эффектов при длительном приеме фелодипина составляет:

- $<0,5\%$
- 1–5%
- 5–10%
- $>10\%$

7. В исследовании FEVER фелодипин продемонстрировал способность:

- снижать частоту инсульта на 27%
- снижать частоту смерти от всех причин на 31%
- способствовать снижению частоты коронарных событий на 32%
- все ответы верны

8. Нефропротекторный потенциал фелодипина реализуется вследствие:

- снижения внутриклубочковой гипертензии
- уменьшения выраженности альбуминурии/протеинурии
- повышения выживаемости почечной паренхимы
- все ответы верны

9. Фелодипин рекомендован в качестве препарата 2-й линии при АГ и следующих коморбидных состояниях:

- хронической болезни почек
- ожирении
- СН
- все ответы верны

10. Фелодипин может быть рекомендован в качестве

антигипертензивного препарата 1-й линии при следующих состояниях:

- облитерирующий атеросклероз периферических артерий
- ХОБЛ
- изолированная систолическая АГ
- диабетическая нефропатия

11. Вазопротекторные свойства фелодипина реализуются вследствие:

- торможения адгезии и агрегации тромбоцитов
- супрессии процессов атероматоза
- потенциации фибринолиза
- все ответы верны

12. К нейропротекторным свойствам фелодипина можно отнести следующие:

- потенцию дофаминергической регуляции
- повышение когнитивной активности
- тимолептический эффект
- снижение риска развития мозгового инсульта

13. Благоприятный ангиопозитический и метаболический эффекты фелодипина при васкулитах и диабетической ангиопатии могут быть связаны со следующими механизмами:

- повышением утилизации глюкозы тканями
- снижением активности фибробластов
- стимуляцией неоангиогенеза и реверсией дисфункции эндотелия сосудов
- все ответы верны

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала www.umj.com.ua или

отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 01001, Киев-1, в/я «В»-82 с пометкой «Дистанционное обучение on-line»

Контактные данные:

ФИО _____
Почтовый адрес: индекс _____
 область _____
 район _____
 город _____
 улица _____
 дом _____
 квартира _____
Телефон _____
E-mail _____