

Антигипертензивная эффективность фелодипина у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (результаты многоцентрового исследования «ФАУСТ»)

Ю.Н. Сиренко, О.Л. Рековец, Г.В. Дзяк, О.Я. Бабак, А.И. Дядык, А.Э. Багрий, С.Н. Поливода, С.А. Андриевская, А.А. Черепок, Ю.С. Рудык, А.А. Ханюков, О.В. Говорова, О.А. Приколота

Группа многоцентрового исследования «ФАУСТ»

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия, степень мягкая, умеренная, лечение, фелодипин

Лечение артериальной гипертензии (АГ) – одна из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Это связано с высокой распространенностью АГ в Украине, а также с большим количеством ее осложнений [3, 19, 21, 40].

В качестве антигипертензивных препаратов первой линии широко используют антагонисты кальция длительного действия дигидропиридинового ряда. Полученные результаты исследований HOT, INSIGHT, ALLHAT, INVEST укрепили позиции этих препаратов в качестве средств первой линии для лечения АГ. По результатам исследований Syst-Eur, STOP-2, NORDIL, Syst-China, STONE [9–11, 18, 23], лечение с помощью антагонистов кальция уменьшает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с АГ, включая тех, кто перенес инфаркт миокарда. Также отмечают эффективность и безопасность этих препаратов. Имеются данные об уменьшении прогрессирования когнитивных расстройств, связанных с возрастом, или сосудистого генеза (например, болезнь Альцгеймера) на фоне лечения антагонистами кальция [39].

Антагонисты кальция разделяют на три группы: фенилалкиламины (верапамил), производные бензотиазепина (дилтиазем) и дигидропиридины [37]. Терапия антагонистами кальция имеет преимущества у больных среднего и пожилого возраста, с изолированной систолической гипертензией, дислипидемией, сахарным диабетом, поражением паренхимы почек, стабильной стенокардией, нарушением периферического кровообращения. Необходимо использовать антагонисты кальция длительно действия, поскольку короткодействующие дигид-

ропиридиновые производные могут иметь неблагоприятное влияние на течение АГ, в основном, за счет увеличения риска развития инфаркта миокарда и смертности у лиц пожилого возраста [5, 6, 17, 36, 38].

Фелодипин – современный антагонист кальция группы дигидропиридиновых производных [33, 34]. Обладает в 10 раз более выраженной вазоселективностью по сравнению с нифедипином, при этом не оказывает прямого действия на миокард [1, 2, 16, 22]. Снижение артериального давления (АД) может сопровождаться транзиторным увеличением частоты сокращений сердца (ЧСС) [30]. После прекращения лечения не наблюдается синдрома отмены [27]. Фелодипин оказывает легкое диуретическое действие [8].

В исследовании HOT, в котором принимали участие около 20 тыс. пациентов, фелодипин использовали в качестве основного препарата. Изучали влияние снижения АД на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, а также на смертность пациентов вследствие АГ. В конце исследования 78 % больных продолжали принимать фелодипин в качестве основной терапии в сочетании с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (41 %) или β -адреноблокатором (28 %). Под влиянием терапии АД снижалось в среднем на 26–30/20–24 мм рт. ст. [24]. Результаты исследования HOT показали, что эффективность лечения АГ может быть достигнута при использовании фелодипина в качестве основного антигипертензивного препарата. Установлены хорошая эффективность и переносимость фелодипина, независимо от возраста и сопутствующих заболева-

ний. Частота возникновения сердечно-сосудистых заболеваний во время лечения, включающего фелодипин, была гораздо ниже, чем в предыдущих проспективных исследованиях с применением диуретика или β -адреноблокатора, благодаря достоверному снижению АД в исследовании HOT [4, 13].

Данные клинических исследований показали, что блокаторы кальциевых каналов не имеют негативного влияния на толерантность к углеводам, не вызывают ухудшения показателей гликемии у пациентов с сахарным диабетом, не влияют на чувствительность тканей к инсулину, а также нейтральны по влиянию на показатели липидного обмена [12, 14, 15]. Положительным моментом действия антагонистов кальция является их антиангинальное действие, особенно у пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца [31, 32, 35]. В ряде исследований показано уменьшение прогрессирования атеросклеротического поражения венечных, сонных и периферических артерий под влиянием антагонистов кальция, в том числе у пациентов с АГ (ELSA). Этот эффект связывают с положительным влиянием на функцию эндотелия [20, 26, 29].

В статье рассмотрены результаты многоцентрового открытого проспективного исследования «ФАУСТ» (Felodip All Ukrainian Study), посвященного изучению антигипертензивной эффективности и переносимости фелодипина у больных с мягкой и умеренной АГ.

Материал и методы

Исследование было организовано в сотрудничестве с представительством компании «IVAX» (США–Чехия) в Украине и проводилось в 2004 г. в соответствии с Хельсинской декларацией и требованиями по проведению клинических исследований в Украине. Протокол был одобрен этическим комитетом, и все пациенты давали письменное согласие на участие в данном исследовании. Протоколы исследования после его завершения собирались в центральном офисе компании в г. Киеве. Обработку протоколов проводили в отделении симптоматических гипертензий Института кардиологии АМН Украины.

Критерии включения. В исследование были включены пациенты (как мужчины, так и женщины) в возрасте старше 18 лет с мягкой и умеренной АГ согласно классификации ВОЗ (1999), при условии, что у них после 7 сут отмены всех антигипертензивных препаратов среднее АД, измеренное в первой половине дня в положении сидя, было выше 140/90 мм рт. ст.

Критерии исключения. В исследование не включали больных с декомпенсированными заболеваниями печени (уровень АсАТ, АлАТ выше верхней границы нормы в три раза), почек (уровень креатинина в сыворотке крови 200 мкмоль/л и выше), с сердечной недостаточностью выше II функционального класса (по Нью-Йоркской классификации), перенесенным инфарктом миокарда или острым нарушением мозгового кровообращения, декомпенсированным или плохо контролируемым сахарным диабетом, гипер- или гипокалиемией, после хирургических вмешательств, принимающих стероидные гормональные препараты и контрацептивы, больных с выраженными ментальными нарушениями, больных с повышенной чувствительностью к препарату, аортальным стенозом, нестабильной стенокардией, острой сердечной недостаточностью, в период беременности или лактации, вторичной АГ, больных с уровнем офисного систолического (САД) АД 180 мм рт. ст. и выше или диастолического (ДАД) АД 110 мм рт. ст. и выше, участвующих в другом исследовании.

Организация исследования. Многоцентровое открытое наблюдение проводили в 6 центрах Украины (перечень приведен в приложении). Оно длилось 2 мес и включало 3 периода: скрининга, отмены всех антигипертензивных препаратов, приема фелодипина пролонгированного действия (фелодипа, «IVAX», США–Чехия) с постепенным увеличением дозы и/или добавлением метопролола ретарда (эмзока, «IVAX», США–Чехия) в зависимости от уровня достигнутого офисного АД.

В первый период определяли соответствие пациента критериям включения по данным анамнеза, результатам объективного обследования, данным ЭКГ.

Во второй период отменяли все антигипертензивные препараты и в конце проводили повторный анализ соответствия больного критериям включения, включая общий анализ крови, мочи, биохимическое исследование крови, измерение офисного АД, амбулаторное 24-часовое мониторирование АД.

В третий период назначали фелодипин в начальной дозе 5 мг 1 раз в сутки в течение 14 сут. Если целевых уровней АД не достигали, дозу увеличивали до 10 мг. При неэффективности монотерапии добавляли метопролол ретард в дозе 100 мг 1 раз в сутки.

На протяжении 2 мес осуществляли контроль офисного АД и ЧСС, оценивали сотрудничество больного с врачом, эффективность проводимой терапии, регистрировали случаи развития побоч-

ных реакций. До лечения и на 60-е сутки приема препарата проводили амбулаторное мониторирование АД, контроль биохимических показателей сыворотки крови, общий анализ крови и мочи.

Измерение офисного среднего САД и ДАД проводили согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов: трехкратно с интервалом 2 мин в состоянии покоя и в положении сидя стандартным сфигмоманометром. ЧСС определяли непосредственно после второго измерения АД [2, 4, 5].

24-часовое амбулаторное мониторирование АД проводили с помощью аппарата «АВРМ-04М» («Meditech», Венгрия). Монитор активировался по стандартному протоколу каждые 15 мин в дневное время (06:00–22:00) и каждые 30 мин в ночное время (22:00–06:00). Полученные данные с вычислением изучаемых показателей анализировали с использованием программного обеспечения данного аппарата. Рассчитывали показатели суточного мониторирования: среднесуточное (сут), среднедневное (д) и ночное (н) САД и ДАД, среднее АД (АД_{ср}), пульсовое АД (ПАД), ЧСС, индексы вариабельности (стандартное отклонение – СО) САД, ДАД, АД_{ср}, ЧСС, суточный индекс (СИ) САД, ДАД, индекс времени (ИВ) САД, ДАД, АД, индекс нагрузки давлением – ИНД (индекс площади) для САД и ДАД.

Терапию считали эффективной при достижении к концу наблюдения целевого офисного АД меньше 140/90 мм рт. ст. Вторичную эффективность оценивали по доле пациентов, у которых было достигнуто целевое офисное АД и/или ДАД снизилось на 10 мм рт. ст. и более.

Кроме того, определяли долю пациентов, у которых удалось снизить среднее АД_{сут} до 125/80 мм рт. ст. или АД_д до 135/80 мм рт. ст., или среднее САД_{сут} и/или ДАД_{сут} соответственно на 10 и 5 мм рт. ст. [5, 10, 16].

База данных была создана в системе Microsoft Excel. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета анализа в системе Microsoft Excel и Microsoft Access. Достоверность полученных данных вычисляли методом парного двухвыборочного теста с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В исследование было включено 119 пациентов (68 (57,1 %) мужчин и 51 (42,9 %) женщина) в возрасте 31–75 лет (в среднем (56,7±0,8) года). Исходная характеристика больных представлена

Таблица 1
Исходная характеристика больных

Показатель	Величина показателя (M±m)
Длительность АГ, лет	7,6±0,8
Индекс массы тела, кг/м ²	26,9±0,4
ЧСС в 1 мин	68,4±0,7
Креатинин крови, мкмоль/л	79,6±2,0
Общий холестерин крови, ммоль/л	5,2±0,1
Триглицериды крови, ммоль/л	1,20±0,05
Глюкоза крови, ммоль/л	4,72±0,08
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	113,3±3,4

в табл. 1. Сахарный диабет и нарушение толерантности к углеводам выявляли у 3 (2,5 %) обследованных. Исходный уровень офисного среднего АД в целом по группе составил (162,7±1,0)/(97,9±0,6) мм рт. ст.

Препарат отменили 3 (2,5 %) пациентам, у которых возникли высыпания и зуд кожи, отеки голеней и гиперемия лица.

Распределение больных в зависимости от применяемой дозы препарата через 2 мес лечения представлено на рис. 1.

Суточная доза фелодипина, достигнутая к концу исследования, составила в среднем 9,15 мг. Дополнительное назначение метопролола ретарда в дозе 100 мг/сут однократно потребовалось у 30,2 % пациентов.

Динамика среднего офисного АД и ЧСС представлена на рис. 2. Начиная с 14-х суток приема, отмечали достоверное снижение уровней САД и ДАД. При этом в конце исследования уровень САД снизился в среднем на 35 мм рт. ст., а ДАД – на 19 мм рт. ст. (P<0,0001). Отмечено недо-

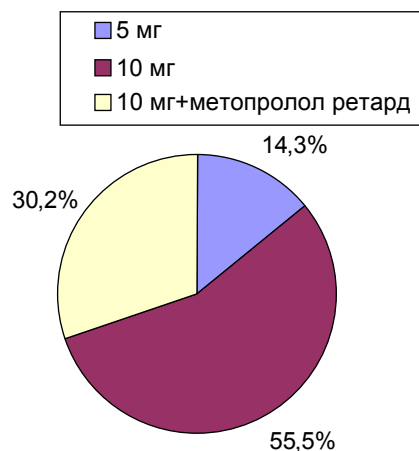


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от конечной дозы фелодипина.

верное увеличение ЧСС на 3,5 в 1 мин. АД продолжало снижаться на протяжении всего периода лечения.

Влияние на показатели 24-часового амбулаторного мониторинга. Суточное мониторирование в полном объеме было проведено у 111 пациентов. Динамика изучаемых показателей представлена в табл. 2. Под влиянием проводимой терапии достоверно уменьшились среднесуточное САД ($P < 0,002$) и ДАД ($P < 0,001$), в среднем соответственно на 23 и 11 мм рт. ст. Среднесуточная ЧСС значимо не изменилась (рис. 3).

Кроме того, отмечали снижение ИВ для САД и ДАД ($P < 0,003$) и ИНД для САД и ДАД ($P < 0,003$). Все это, а также аналогичные однонаправленные изменения соответствующих дневных и ночных показателей АД при амбулаторном мониторинге, динамика которых представлена в табл. 2, свидетельствовало об адекватности проводимой терапии.

Как известно, вариабельность АД – одна из важных детерминант поражения органов-мишеней. Повышение этого показателя, в том числе и на фоне терапии, сопровождается повышением частоты развития сердечно-сосудистых осложнений [21]. У пациентов, включенных в данное исследование, наблюдали повышенную вариабельность САД и ДАД как в дневное, так и в ночное время. Под влиянием терапии фелодипином отмечали достоверное снижение показателей вариабельности САД и ДАД ($P < 0,05$).

Под влиянием комбинированной терапии целевое АД по данным офисного измерения (меньше 140/90 мм рт. ст.) было достигнуто у 92,4 % пациентов, по данным суточного мониторирования (меньше 125/80 мм рт. ст.) – у 57,7 %. Под влиянием монотерапии фелодипином целевых уровней АД удалось достичь соответственно у 94 и 62,8 % больных. Таким образом, у больных с мягкой и умеренной АГ фелодипин продемонстри-

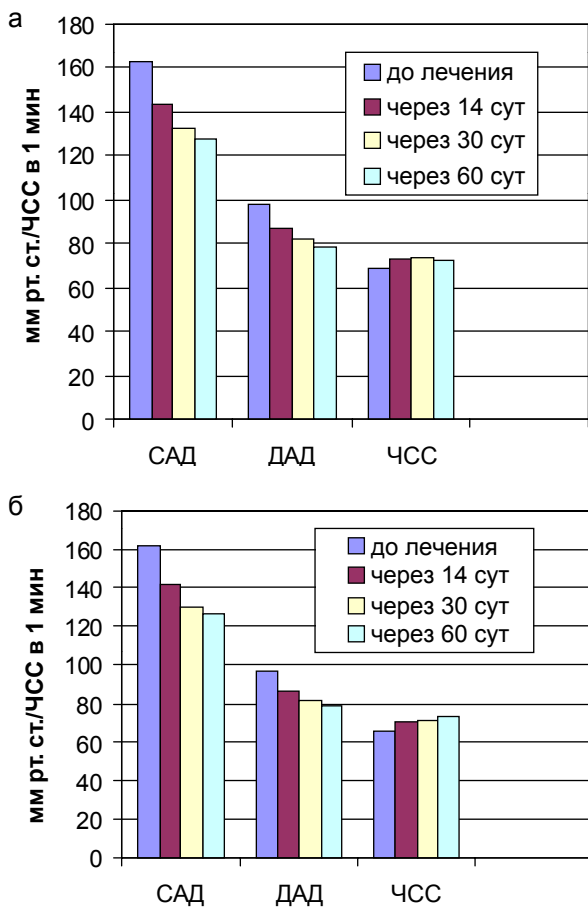


Рис. 2. Динамика средних суточных уровней АД и ЧСС: а – при офисном измерении ($n=119$) в течение 60 сут; б – при офисном измерении на фоне монотерапии фелодипином ($n=83$).

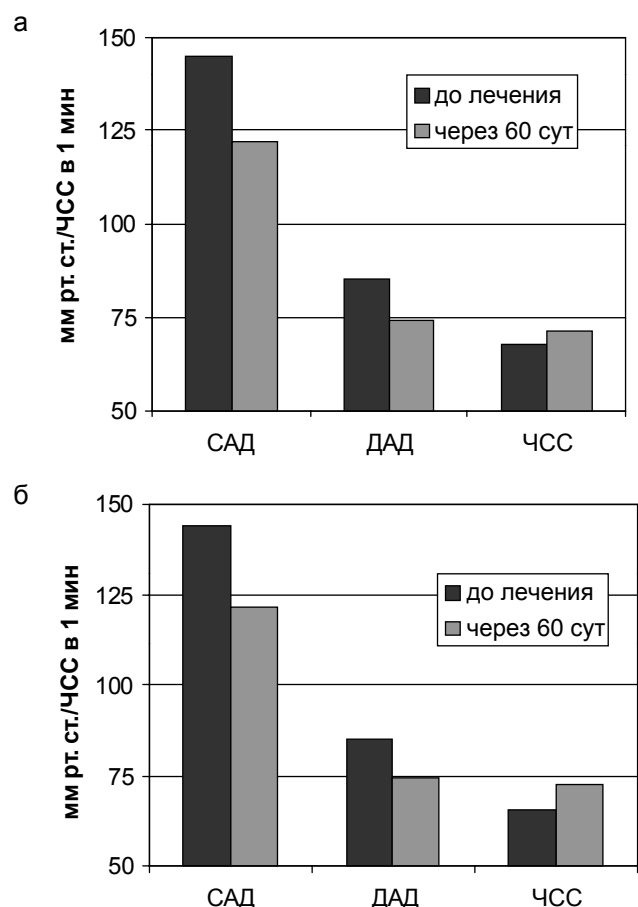


Рис. 3. Динамика средних суточных уровней АД и ЧСС: а – при амбулаторном мониторинге ($n=111$); б – при амбулаторном мониторинге на фоне монотерапии фелодипином ($n=78$).

Таблиця 2

Динамика показателей суточного мониторирования артериального давления и частоты сокращений сердца

Показатель	Величина показателя (M±m)	
	до лечения (n=111)	через 2 мес (n=111)
САДсут, мм рт. ст.	144,78±1,20	121,98±0,84*
ДАДсут, мм рт. ст.	85,16±1,00	74,18±0,63*
ЧСС в 1 мин	67,58±1,02	71,52±0,76
СОсут САД, мм рт. ст.	16,53±0,69	12,26±0,33*
СОсут ДАД, мм рт. ст.	12,78±0,27	10,51±0,24*
СИ САД, %	8,16±0,61	9,55±0,61
СИ ДАД, %	11,42±0,74	13,77±0,71
ИВсут САД, %	62,46±2,26	20,83±1,78*
ИВсут ДАД, %	43,15±2,85	14,96±1,39*
ИНдсут САД, мм рт. ст.·ч	282,96±20,39	50,09±5,66*
ИНдсут ДАД, мм рт. ст.·ч	124,81±11,46	28,58±2,91*
САДд, мм рт. ст.	150,18±1,24	127,03±0,84*
ДАДд, мм рт. ст.	89,24±1,03	78,63±0,67*
ЧССд в 1 мин	72,50±1,08	75,97±0,81
СОд САД, мм рт. ст.	14,81±0,35	11,49±0,33*
СОд ДАД, мм рт. ст.	11,39±0,31	9,61±0,28*
ИВд САД, %	60,33±2,49	17,33±1,56*
ИВд ДАД, %	44,75±2,95	13,66±1,31*
ИНдд САД, мм рт. ст.·ч	260,65±20,64	39,68±4,01*
ИНдд ДАД, мм рт. ст.·ч	134,55±12,75	26,64±2,87*
САДн, мм рт. ст.	137,06±1,37	114,14±1,00*
ДАДн, мм рт. ст.	78,68±1,08	67,82±0,74*
ЧССн	62,74±0,92	65,34±0,82
СОН САД, мм рт. ст.	13,84±0,40	9,80±0,26*
СОН ДАД, мм рт. ст.	11,27±0,35	8,61±0,24*
ИВн САД, %	67,25±2,68	24,79±2,36*
ИВн ДАД, %	41,55±2,95	14,76±1,58*
ИНдн САД, мм рт. ст.·ч	316,08±24,89	59,12±7,67*
ИНдн ДАД, мм рт. ст.·ч	117,43±11,07	24,71±3,02*

Примечание. * – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до лечения ($P < 0,05$).

ровал достаточно высокий антигипертензивный эффект как при использовании в качестве монотерапии, так и в комбинации с метопрололом ретардом.

Влияние на уровень лабораторных показателей крови и мочи. За период наблюдения не выявлено достоверных изменений параметров общего, биохимического анализов крови и мочи, что соответствует данным литературы [7]. Динамика лабораторных показателей представлена в табл. 3.

Влияние на показатели ЭКГ. За период наблюдения не выявлено достоверных изменений показателей ЭКГ. По скорректированному интервалу P-Q, Q-T и ширине комплекса QRS достоверных изменений не выявлено, что соответствует данным литературы [28].

Таблиця 3

Влияние лечения на уровень лабораторных показателей крови и мочи

Показатель	Величина показателя (M±m)	
	до лечения (n=119)	через 60 сут (n=119)
Калий, ммоль/л	4,54±0,30	4,49±0,35
Натрий, ммоль/л	143,0±1,6	134,9±2,3
Креатинин, мкмоль/л	79,6±2,0	79,2±1,9
АЛТ, ммоль/л·ч	10,8±1,1	10,7±1,1
Билирубин, мкмоль/л	16,0±0,3	16,1±0,7
Холестерин, ммоль/л	5,20±0,09	5,00±0,08
Триглицериды, ммоль/л	1,16±0,05	1,09±0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,72±0,08	4,75±0,06

Таблиця 4

Частота развития побочных реакций в исследовании

Побочная реакция	Частота выявления	
	абс.	%
Гиперемия лица	14	11,8
Отеки голеней	4	3,4
Сердцебиение	2	1,7
Высыпания на коже и зуд	3	2,5
Слабость при приеме β-адрено-блокатора	1	0,8
Всего	24	20,2

Безопасность терапии. Побочные реакции к концу 2-го месяца лечения были зарегистрированы у 24 (20,2 %) обследованных (табл. 4). Наиболее часто наблюдали гиперемия лица и отеки голеней. Отмена препарата потребовалась 3 (2,5 %) пациентам, у которых возникли высыпания и зуд на коже, а у одного – также гиперемия лица и отечность голеней.

Полученные нами результаты свидетельствуют об эффективности проводимой терапии. Они сопоставимы с данными других исследователей. Так, согласно данным различных авторов, среднее снижение офисного САД и ДАД при различных сроках наблюдения составляло соответственно 26–30 и 20–24 мм рт. ст. (в нашем наблюдении – соответственно 35 и 19 мм рт. ст.), а среднесуточных САД и ДАД – соответственно 19 и 10 мм рт. ст. (в нашем наблюдении – 23 и 11 мм рт. ст.) [10]. Невысокая частота развития серьезных побочных реакций (2,5 %), потребовавших отмены препарата, в нашем исследовании была сопоставимой с другими данными литературы [4, 9, 13, 24, 25].

Следует подчеркнуть, что, как по данным офисного АД, так и суточного мониторирования АД, эффект терапии фелодипином начинался со 2–3-х суток и повышался на протяжении всего периода исследования. Это объясняется, с одной

стороны, тем, что доза препарата повышалась по мере наблюдения, с другой стороны – медленным высвобождением препарата, что при длительной терапии повышает его эффективность. Добавление метопролола ретарда к фелодипину улучшало контроль АД и позволило увеличить количество пациентов, у которых были достигнуты целевые уровни АД.

Таким образом, фелодипин при приеме в течение 2 мес при достаточно высокой антигипертензивной эффективности обладал хорошей переносимостью и безопасностью.

Выводы

1. Использование фелодипина пролонгированного действия в дозе 5–10 мг/сут у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией обеспечивает достоверное снижение артериального давления, как офисного – на 35/19 мм рт. ст., так и среднесуточного – на 22,8/11 мм рт. ст.

2. В комбинации с метопрололом ретардом у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией фелодипин в дозе 5–10 мг способствовал достижению целевого артериального давления у 92,4 % пациентов по данным офисного измерения и у 57,7 % – по данным суточного мониторинга. При использовании фелодипина в качестве монотерапии целевого артериального давления достигали у 94 % больных по данным офисного измерения и у 62,8 % – по данным суточного мониторинга.

3. По данным суточного мониторинга артериального давления, под влиянием лечения фелодипином достоверно снижались показатели вариабельности систолического и диастолического артериального давления, а также индексов времени и нагрузки давлением, как среднесуточного, так и среднедневного и средненочного артериального давления.

4. Лечение фелодипином (монотерапия или в комбинации с метопрололом ретардом) было безопасным и хорошо переносилось больными.

Приложение

В исследовании принимали участие шесть исследовательских центров Украины:

1. Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, г. Киев, отделение симптоматических артериальных гипертензий (профессор, доктор мед. наук Ю.Н. Сиренко).

2. Институт терапии АМН Украины г. Харьков (профессор, доктор мед. наук А.И. Дядык).

3. Днепропетровская государственная медицинская академия, кафедра госпитальной терапии № 2 (академик АМНУ, доктор мед. наук Г.В. Дзяк).

4. Донецкий государственный медицинский университет, кафедра терапии факультета усовершенствования врачей (профессор, доктор мед. наук А.Э. Багрий)

5. Запорожский государственный медицинский университет, кафедра терапии (профессор, доктор мед. наук С.Н. Поливода).

6. Одесский государственный медицинский университет, кафедра факультетской терапии (профессор, доктор мед. наук С.А. Андриевская).

Литература

- Амосова Е.Н. Клиническая кардиология. – Том 1. – К.: Книга Плюс, 1998. – 710 с.
- Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия, практическое руководство. – К.: Морион, 2001. – 527 с.
- Сиренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія. – К.: Мопіон. – 2001. – 176 с.
- Bainbridge A.D., Macfadyen R.J., Stark S. et al. The antihypertensive efficacy and tolerability of a low dose combination of ramipril and felodipine ER in mild to moderate essential hypertension // *Brit. J. Clin. Pharmacology.* – 1993. – Vol. 36. – P. 323-330.
- Baranda A.B., Mueller C.A., Alonso R.M. et al. Quantitative determination of the calcium channel antagonists amlodipine, lercanidipine, nitrendipine, felodipine, and lacidipine in human plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry // *Ther. Drug Monit.* – 2005. – Vol. 27. – P. 44-52.
- Black H.R., Elliott W.J., Weber M.A. et al. One-year study of felodipine or placebo for stage 1 isolated systolic hypertension // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 38. – P. 1118-1123.
- Blivin S.J., Pippins J., Annis L.G., Lyons F. A comparative analysis of amlodipine and felodipine in a military outpatient population: efficacy, outcomes, and cost considerations // *Mil. Med.* – 2003. – Vol. 168. – P. 530-535.
- Casarini D.E., Carmona A.K., Plavnik F.L. et al. Calcium channel blockers as inhibitors of angiotensin I-converting enzyme // *Hypertension.* – 1995. – Vol. 26. – P. 1145-1148.
- Dahlof B., Hansson L., Lindholm L.H. et al. Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension): analyses performed up to 1992 // *Clin. Exp. Hypertension.* – 1993. – Vol. 15. – P. 925-939.
- Dahlof B., Lindholm L.H., Hansson L. et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) // *Lancet.* – 1991. – Vol. 338. – P. 1281-1285.
- Ekbom T., Linjer E., Hedner T. et al. Cardiovascular events in elderly patients with isolated systolic hypertension. A subgroup analysis of treatment strategies in STOP-Hypertension-2 // *Blood Press.* – 2004. – Vol. 13. – P. 137-141.
- Ficek J., Kokot F., Chudek J. et al. Influence of antihypertensive treatment with perindopril, pindolol or felodipin on plasma leptin concentration in patients with essential hypertension // *Horm. Metab. Res.* – 2002. – Vol. 34. – P. 703-708.
- Francischetti A., Ono H., Frohlich E.D. Renoprotective effects of felodipine and/or enalapril in spontaneously hypertensive rats with and without L-NAME // *Hypertension.* – 1998. – Vol. 31. – P. 795-801.
- Furukawa T., Nukada T., Miura R. et al. Differential blocking action of dihydropyridine Ca²⁺ antagonists on a T-type Ca²⁺ channel (alpha1G) expressed in xenopus oocytes // *J. Cardiovasc. Pharmacology.* – 2005. – Vol. 45. – P. 241-246.

15. Ganz M.B., Saska B.A. Safety and efficacy of therapeutically equivalent doses of sustained-release formulations of isradipine and felodipine // *Congest. Heart Failure*. – 2003. – Suppl. 2. – P. 1-4.
16. Gelal A., Balkan D., Ozzeybek D. et al. Effect of menthol on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of felodipine in healthy subjects // *Eur. J. Clin. Pharmacology*. – 2005. – Vol. 60. – P. 785-790.
17. Grassi G., Seravalle G., Turri C. Short-versus long-term effects of different dihydropyridines on sympathetic and baroreflex function in hypertension // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41. – P. 558-562.
18. Hansson L., Dahlof B., Ekbom T. et al. Key learnings from the STOP Hypertension study: an update on the progress of the ongoing Swedish study of antihypertensive treatment in the elderly // *Cardiovasc. Drug Ther.* – 1990. – Vol. 4. – P. 1253-1256.
19. Hansson L., Hedner T. *Hypertension Manual 2000*. – Layout Bohlin Production AB, 2000. – 128 p.
20. Hishikawa K., Luscher T. Felodipine inhibits free-radical production by cytokines and glucose in human smooth muscle cells // *Hypertension*. – 1998. – Vol. 32. – P. 1011-1015.
21. *Hypertension Primer. The essentials of high blood pressure. From the council on high blood pressure research American Heart Association, 1999*. – 471 p.
22. Izzedine H., Launay-Vacher V., Deray G., Hulot J.S. Nelfinavir and felodipine: a cytochrome P450 3A4-mediated drug interaction // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 75. – P. 362-363.
23. Johannesson M., Dahlof B., Lindholm L.H. et al. The cost-effectiveness of treating hypertension in elderly people – an analysis of the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) // *J. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 234. – P. 317-323.
24. Jonsson B., Hansson L., Stalhammar N.O. Health economics in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: costs and cost-effectiveness of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension // *J. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 253. – P. 472-480.
25. Kjeldsen S.E., Hedner T., Jamerson K. Noor rahman, and Jannat Hansson. Hypertension optimal treatment (HOT) study: home blood pressure in treated hypertensive subjects // *Hypertension*. – 1998. – Vol. 31. – P. 1014-1020.
26. Kokkas B., Papadopoulos C., Mironidou M. et al. Comparison of felodipine and nitroglycerin actions on vasomotion physiology // *Int. J. Immunopathol. Pharmacology*. – 1999. – Vol. 12. – P. 37-42.
27. Kotchen T.A., Mansour G., Mansour A.J. Calcium channel blockers (felodipine) and pediatric essential hypertension // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2003. – Vol. 5. – P. 484-485.
28. Lamarre-Cliche M., Lacourciere Y., de Champlain J. et al. Does QTc interval predict the response to beta-blockers and calcium channel blockers in hypertensives? // *Heart. Dis.* – 2003. – Vol. 5. – P. 244-252.
29. Lindholm L.H., Persson M., Alaupovic P. et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the antihypertensive treatment and lipid profile in a north of Sweden efficacy evaluation (ALPINE study) // *J. Hypertension*. – 2003. – Vol. 21. – P. 1563-1574.
30. Manzo B.A., Mataalka M.S., Ravnan S.L. Evaluation of a therapeutic conversion from amlodipine to felodipine // *Pharmacotherapy*. – 2003. – Vol. 23. – P. 1508-1512.
31. Mayer O. Calcium channel blockers in the treatment of hypertension and ischemic coronary disease. Conflicts in their evaluation // *Cas. Lek. Cesk.* – 1998. – Vol. 6. – P. 216-219.
32. Menzin J., Lang K., Elliott W.J. et al. Adherence to calcium channel blocker therapy in older adults: a comparison of amlodipine and felodipine // *J. Int. Med. Res.* – 2004. – Vol. 32. – P. 233-239.
33. Miglioranza L.H., Barrientos-Astigarraga R.E., Schug B.S. Felodipine quantification in human plasma by high-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry // *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* – 2005. – Vol. 25. – P. 217-223.
34. Petersen K.U. In vitro release of felodipine from original brand and generic products // *Arzneimittelforschung*. – 2003. – Vol. 53. – P. 40-43.
35. Poder P., Eha J., Antila S. Pharmacodynamic interactions of levosimendan and felodipine in patients with coronary heart disease // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2003. – Vol. 17. – P. 451-458.
36. Romito R., Pansini M.I., Perticone F. et al. Comparative effect of lercanidipine, felodipine, and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the lercanidipine in adults (LEAD) study // *J. Clin. Hypertension (Greenwich)*. – 2003. – Vol. 5. – P. 249-253.
37. Scholze J.E. Differential therapy with calcium antagonists // *Herz*. – 2003. – Vol. 28. – P. 754-763.
38. Effect of felodipine in refractory hypertension // *Drugs Exp. Clin. Res.* – 1988. – Vol. 14. – P. 587-592.
39. Smith S.A., Mace P.J., Littler W.A. Felodipine, blood pressure, and cardiovascular reflexes in hypertensive humans // *Hypertension*. – 1986. – Vol. 8. – P. 1172-1178.
40. 1999 WHO – ISH guidelines for the management of hypertension // *J. Hypertension*. – 1999. – Vol. 11. – P. 905-916.

Поступила 21.09.2005 г.

Antihypertensive effectiveness of felodipine in patients with mild to moderate arterial hypertension (results of multicentral study «FAUST»)

Yu. N. Sirenko, O.L. Rekovets, G.V. Dzyak, O.Ya. Babak, A.I. Dyadyk, A.E. Bagriy, S.N. Polivoda, S.A. Andrievskaja, A.A. Cherepok, Yu.S. Rudyk, A.A. Khanukov, O.V. Govorova, O.A. Prykolota

The aim was to evaluate the antihypertensive effects of felodipin in patients with mild to moderate arterial hypertension. 119 patients were included. We evaluated systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure, heart rate, patient's compliance, adverse reactions, efficacy of therapy baseline and on 2, 4, 8 weeks of the treatment. Ambulatory blood pressure monitoring was performed in all patients before and on 2nd month of the treatment. Felodipin was administered in initial daily dose 5 mg o.i.d. and than the dose was uptitrated to 10 mg daily. If monotherapy was ineffective, metoprolol-retard was added (100 mg o.i.d.). Mean age of patients was (56,9±0,79) yr., body mass index – (26,9±0,38) kg/m², SBP – (162,7±1,0) mm Hg, DBP – (97,9±0,6) mm Hg. It was established that in mild and moderate hypertensive patients felodipin (alone or in combination with metoprolol-retard) decreased office systolic and diastolic blood pressure by 35 and 19 mm Hg respectively; the target level of blood pressure (<140/90 mm Hg) was achieved in 92,4 % patients. The average daily systolic and diastolic blood pressure diminished significantly by 23 and 11 mm Hg respectively. Felodipin normalized high baseline systolic and diastolic blood pressure variability. We did not note any negative biochemical changes. Only 30 (25 %) adverse events were noted.