## Содержание Стр.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Введение | 4 |
| 1. | Современные проблемы лечения артериальной гипертензии1.1 Новые подходы к классификации и лечению артериальной гипертонии* 1. Комбинированная терапия при лечении больных

артериальной гипертензией | 512 |
| 2. | Фармакодинамические свойства2.1. Механизм действия* 1. Гемодинамическое действие

2.3. Действие на почки* 1. Действие препарата при гипертрофии левого

желудочка2.5. Другие воздействия  | 1617181920 |
| 3. | Фармакокинетические свойства3.1. Фелодипин ER3.2. Метопролол CR/ZOK | 202123 |
|  | * 1. Контролируемое высвобождение фелодипина,

метопролола и комбинации фелодипин/метопролола | 23 |
| 4. | Фармакоэкономические характеристики | 25 |
| 5. | Режим дозирования и приема логимакса | 25 |
| 6. | Терапевтический эффект6.1. Двойное слепое сравнительное исследование 6.1.1. 24-часовой амбулаторный мониторинг6.2. Долгосрочное наблюдение за пациентами6.3. Характеристики качества жизни | 2829313132 |
| 7. | Переносимость7.1. Фелодипин ER7.2. Метопролол CR/ZOK7.3. Фелодипин/метопролол7.4. Взаимное воздействие препаратов | 3333343436 |  |
| 8.9. | Опыт клинического применения логимаксаЗаключение | 3741 |
| 10. | Список литературы | 44 |

**Введение**

Целью применения комбинации различных антигипертензивных препаратов (либо в виде комбинации фиксированных доз, либо как отдельных препаратов, принимаемых вместе) является оптимальная регуляция артериального давления (АД) [1, 2].

Комбинация двух антигипертензивных средств обеспечивает большую эффективность и ту же переносимость, как применение монопрепаратов в тех же дозировках. Кроме того, комбинация препаратов, каждый из которых входит в комбинированную форму в более низких дозировках, оказывает такое же гипотензивное действие, как более высокие дозировки этих же препаратов при монотерапии, но с меньшей частотой возникновения дозозависимых побочных эффектов.

В этой связи адитивный или синергический эффект может быть получен путем комбинации препаратов, которые снижают АД по различным, но дополняющим друг друга механизмам. Важно, чтобы каждый из агентов был способен нейтрализовать механизмы, ограничивающие снижение АД, вызванные другим препаратом. Это дает фармакологическое обоснование комбинации дигидропиридинового антагониста кальция с ингибитором β-адренореценторов (β -блокатором). Первый препятствует сужению периферических сосудов, вызванного β -блокадой, в то время как последний предупреждает тахикардию и активацию симпатической нервной системы, проистекающие в присутствии дигидропиридинов.

Оценка антигипертензивной эффективности одной из таких комбинаций - лекарственной формы с контролируемым высвобождением фелодипина и метопролола - дается в данном обзоре.

1. **Современные проблемы лечения артериальной гипертензии**
	1. **Новые подходы к классификации и лечению артериальной гипертонии**

Артериальная гипертония – самый распространенный сердечно-сосудистый синдром во всем мире. По данным обследования репрезентативной выборки (1993 г.) распространенность АГ в России составляет среди мужчин 39,2%, а среди женщин – 41,1% [74]. Женщины лучше мужчин информированы о наличии у них заболевания (58,9 против 37,1%), чаще лечатся (46,7 против 21,6%), в том числе эффективно (17,5 против 5,7%) (рис. 1)

**Рис. 1. Частота информированности, лечения и адекватного**

**лечения АГ у мужчин и женщин**

Даже относительно небольшое повышение артериального давления представляет существенный риск для здоровья. Повышенное артериальное давление - это фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Чем выше артериальное давление, тем выше риск инсульта, коронарных заболеваний и преждевременной смерти [2 - 4]. Пациенты, страдающие артериальной гипертонией в течение длительного времени, предрасположены к поражению органов-мишеней, в том числе к гипертрофии левого желудочка и терминальной стадии заболевания почек, что может привести к почечной недостаточности. Даже относительно небольшое повышение артериального давления представляет существенный риск для здоровья. Например, в работе Hansson и Dahlof утверждается, что 60% сердечно-сосудистых осложнений наблюдается у тех пациентов, чье диастолическое артериальное давление повышается всего на 15 мм рт. ст. по сравнению с нормальным значением, со-ставляющим, примерно, 80 мм рт. ст. [5].

Отдаленный прогноз у больного АГ зависит от трех факторов:

* Степени повышения АД
* Поражения органов-мишеней
* Сопутствующих заболеваний

С 1959 г. ВОЗ время от времени публикуют рекомендации по диагностике, классификации и лечению АГ. Рекомендации первого Доклада экспертов научного общества по изучению Артериальной Гипертонии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ 1, 2000г.) основаны на результатах клинических исследований и соответствуют утвердившимся принципам доказательной медицины [76].

**Таблица 1. Классификация артериальной гипертонии**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Категория АД | САД, мм рт. ст. | ДАД, мм рт. ст. |
| Оптимальное АД | < 120 | < 80 |
| Нормальное АД | < 130 | < 85 |
| Высокое нормальное АД | 130 – 139 | 85 - 89 |
| Артериальная гипертония |
| Степень 1 | 140 – 159 | 90 – 99 |
| Степень 2 | 160 - 179 | 100 - 109 |
| Степень 3 | ≥ 180 | ≥ 110 |

Эксперты ВОЗ-МОГ (Международное общество по гипертензии) обратили внимание и на результаты Фремингемского исследования, в котором было обнаружено, у больного АГ риск развития сердечно-сосудистых осложнений за 10 лет наблюдения зависит не только от степени повышения АД и выраженности поражения органов-мишеней, но и от других факторов-риска и сопутствующих заболеваний. Ведь известно, что такие клинические состояния, как сахарный диабет, стенокардия или застойная сердечная недостаточность, оказывают более неблагоприятное влияние на прогноз у больного АГ, чем степень повышения АД или гипертрофия левого желудочка.

При выборе терапии рекомендуется учитывать все факторы, которые могут повлиять на прогноз (табл. 2) [76].

**Таблица 2. Факторы, определяющие прогноз при АГ, которые должны приниматься во внимание при оценке риска и выбора терапии**

|  |
| --- |
| **А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний**1. *Используемые для оценки риска*
* Мужчины старше 55 лет
* Женщины старше 65 лет
* Курение
* Общий холестерин более 6,5 ммоль/л
* Указания на преждевременное развитие сердечно-сосудистого заболевания в семейном анамнезе
1. *Другие факторы, оказывающие неблагоприятное влияние на прогноз*
* Пониженные уровни липопротеидов высокой плотности
* Повышенные уровни липопротеидов низкой плотности
* Микроальбуминурия (30 – 300 мг/сут) при сахарном диабете
* Нарушенная толерантность к глюкозе
* Ожирение
* Сидячий образ жизни
* Повышенные уровни фибриногена
* Социально-экономическая группа с высоким риском
* Этническая группа с высоким риском
* Географический регион с высоким риском
 |
| **В. Поражение органов-мишеней*** Гипертрофия левого желудочка (по данным ЭКГ, эхокардиографии и рентгенографии органов грудной клетки)
* Протеинурия (более 300 мг/сут) и/или небольшое повышение концентрации креатинина в плазме (1,2 – 2 мг/дл)
* Ультрозвуковые или рентгенографические признаки атеросклероза сонных, подвздошых, бедренных артерий и аорты
* Генерализованное или фокальное сужение артерий сетчатки
 |
| 1. **Сопутствующие клинические состояния**

*Сосудистое заболевание головного мозга** Ишемический инсульт
* Геморрагический инсульт
* Преходящее нарушение мозгового кровообращения

*Заболевание сердца** Инфаркт миокарда
* Стенокардия
* Реваскуляризация коронарных артерий
* Застойная сердечная недостаточность

*Заболввания почек** Диабетическая нефропатия
* Почечная недостаточность (содержание креатинина в плазме крови выше 2 мг/дл)

*Сосудистое заболевание** Расслаивающая аневризма
* Поражение артерий с клиническими проявлениями

*Выраженная гипертоническая ретинопатия** Кровоизлияния или экссудаты
* Отек соска зрительного нерва

*Сахарный диабет* |

До начала терапии у каждого больного АГ необходимо оценить абсолютный риск сердечно-сосудистых осложнений и отнести его к одной из четырех категорий риска в классификации в зависимости от наличия или отсутствия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, поражений органов-мишеней и сопутствующих клинических состояний (табл. 3) [76].

**Таблица 3. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений**

**у больных АГ с целью определения прогноза**

|  |  |
| --- | --- |
| Категория риска | Диагностические критерии |
| Низкий риск | 1 степень АГ, нет факторов риска, ПОМ, сопутствующих клинических состояний |
| Средний риск | 2 - 3 степень АГ, нет факторов риска, ПОМ, сопутствующих клинических состояний1 - 3 степень АГ, есть один и более факторов риска, нет ПОМ, сопутствующих клинических состояний |
| Высокий риск | 1 - 3 степень АГ, есть ПОМ ± другие факторы риска, нет сопутствующих клинических состояний |
| Очень высокий риск | 1 - 3 степень АГ ± СД ± другие факторы риска, есть сопутствующих клинических состояний |
| ***Примечание:***Типичные примеры риска развития мозгового инсульта или инфаркта за 10 лет: Низкий риск – менее 15%, Средний риск – 15-20%, Высокий риск - 20-30%, Очень высокий риск – 30% и выше; ПОМ –поражение органов-мишеней, СД – сахарный диабет. |

Оценка общего риска сердечно-сосудистых осложнений полезна при решении вопроса о начале и интенсивности антигипертензивной терапии.

Так, в группах с высоким и очень высоким риском медикаментозную терапию необходимо начинать немедленно. В группе больных со средним риском лечение АГ начинают с мероприятий по изменению образа жизни. Если немедикаментозное воздействие в течение 3 – 6 месяцев не приведут к снижению АД ниже 140/90 мм рт. ст. рекомендуется назначить антигипертензивные препараты. В группе больных с низким риском лечение также назначают с немедикаментозных вмешательств, но срок наблюдения увеличивают до 6 – 12 месяцев (рис. 2) [76].

**Рисунок 2. Рекомендации по началу антигипертензивной терапии**

|  |
| --- |
| АД более 140/90 мм рт. ст. при нескольких визитах  |
|  |  |
| Оценить другие факторы риска, поражения органов-мишеней и сопутствующие клинические состояния (табл. 2) |
|  |  |
| Начать мероприятия по изменению образа жизни |
|  |  |
| Оценить абсолютный риск (табл. 3) |
|  |  |
|  |  |  |  |  |
| Очень высокий |  | Высокий |  | Средний |  | Низкий |
|  |  |  |  | До 6 мес | До 12 мес |
| Начать медикаментозное лечение |  | Контроль АД и факторов риска |
|  |  |  | Выше 140/90 |  | Ниже 140/90 |
|  | Медикаментоз-ное лечение |  | Продолжить наблюдение |
|  |  |  |  |
| Индивидуальный выбор препарата |
|  |  |
| Целевое АД не достигнуто (6 – 12 недель) |
|  |  |  |
| Неадекватный ответПлохая переносимость |  | Неадекватный ответХорошая переносимость |
|  |  |  |
| Замена на препарат другого класса |  | Добавить второй препарат |
|  |  |  |
| Целевое АД не достигнуто |
|  |  |
| Добавить третий препарат |
|  |  |
| Решить вопрос о госпитализации |

Целью антигипертензивной терапии является снижение связанной с гипертензией заболеваемости сердечно-сосудистой системы и смертности [4]. Абсолютно точно установлено, что повышение АД является важнейшим фактором риска атеросклероза коронарных артерий, застойной сердечной недостаточности, инсульта и почечной недостаточности; больные, у которых даже после проведения лечения постоянно сохраняется ДАД в покое выше 90мм рт. ст. и / или САД выше 140 мм рт. ст., испытывают возрастающий риск заболеваемости сердечно-сосудистой системы и смертности [50].

Проспективный анализ показал, что снижение ДАД (на 5 - 6 мм рт. ст.) приносит существенную пользу, снижая риск инсульта примерно в три раза и заболеваний коронарных сосудов, примерно, в шесть раз [51, 52]. Упомянутое снижение АД существенно более важно для пациентов зрелого возраста, чем для молодых, а также для больных с несколькими факторами риска [53]. В недавнем исследовании "Оптимальное лечение гипертензии" (НОТ) [54] в качестве начальной терапии назначался фелодипин с контролируемым высвобождением, затем для регуляции АД добавлялись другие агенты с увеличением их дозировок при необходимости. После среднего периода наблюдения - 3,8 лет у 78% пациентов было сохранено назначение фелодипина в комбинации либо с β-блокатором (28%), либо с АСЕ-иигибитором (41%). В этом исследовании пациенты в случайной выборке делились на три группы в соответствии с точно определенным целевым уровнем артериального давления (<90, <85 или <80 мм рт. ст.). Основной результат данного исследования заключался в том, что снижение ДАД до <85 мм рт. ст. приводило к меньшему относительному риску заболевания сердечно-сосудистой системы, чем снижение ДАД до <90 мм рт. ст., особенно очевидно это у больных сахарным диабетом (табл. 4) [54].

**Таблица 4. Целевые уровни АД**

|  |  |
| --- | --- |
| **Группы больных** | **Целевое АД,** **мм рт. ст.** |
| Общая популяция больныхАГ | >140/90 |
| АГ + СД, протеинурия менее 1 г/сут | >130/85 |
| АГ + СД, протеинурия более 1 г/сут | >120/75 |
| АГ + ХПН | >120/75 |

Согласно имеющимся данным более чем у 80% пациентов, которым проводится антигипертензивная терапия, не удается добиться целевого уровня артериального давления [1]. Это говорит о том, что у большей части больных артериальной гипертонией сохраняется значительно повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смерти по сравнению с теми, у кого давление в норме. Существуют две основные причины неудач в достижении целевого уровня артериального давления:

• пациенты не принимают лекарства (сложный режим лечения и/или появление нежелательных явлений)

- недостаточная эффективность препарата

Итак, что можно сделать, чтобы увеличить степень успешности антигипертензивной терапии?

Данная работа отвечает на этот вопрос и представляет информацию по препарату Логимакс.

* 1. **Комбинированная терапия при лечении больных**

**артериальной гипертензией**

Исследования последних лет убедительно продемонстрировали необходимость применения двух или более препаратов у большинства больных АГ для достижения адекватного контроля АД без ухудшения качества жизни. Гипертензия - это полигенное и многофакторное состояние, и целевой уровень АД при лечении одним антигипертензивным агентом достигается лишь в 25-50% случаев. [56]. В частности, в исследовании НОТ было показано, что для снижения ДАД менее 80 мм рт. ст. 74% пациентов потребовалась комбинированная гипотензивная терапия [76]. При АГ 2 – 3 степени рациональные комбинации препаратов в низких дозах могут быть использованы уже на начальном этапе медикаментозной терапии. Эффективная комбинация препаратов различных классов с разным механизмом действия с целью получения дополнительного гипотензивного эффекта и уменьшения нежелательных явлений. Нерационально комбинирование препаратов с одинаковым механизмом действия (усиление компенсаторных механизмов повышение АД) и сходным спектром нежелательных явлений (табл.5).

**Таблица 5. Комбинированная терапия АГ**

|  |
| --- |
| **Предпочтительные комбинации:*** Диуретик + бета-адреноблокатор
* Диуретик + ингибитор АПФ (или блокатор рецепторов ангиотензина II)
* Антагонист кальция (дигидропиридиновый) + бета-адреноблокатор
* Антагонист кальция+ бета-адреноблокатор
* Альфа 1- адреноблокатор + бета-адреноблокатор
 |
| **Менее предпочтительные комбинации:*** Антагонист кальция + диуретик
* Бета-адреноблокатор + ингибитор АПФ
 |
| **Не рекомендуемые комбинации:*** Бета-адреноблокатор + верапамил или дилтиазем
* Антагонист кальция + альфа 1- адреноблокатор
 |

В связи с этим комбинации антигипертензивных препаратов с фиксированным высвобождением доз привлекают все большее внимание. До последнего времени комбинации препаратов с фиксированным высвобождением доз рассматривались с некоторой долей скептицизма. Более поздние исследования указывают на оправданность прагматичного подхода; и действительно, данные рекомендации по лечению гипертензии подтверждают потенциальную значимость терапии комбинацией препаратов с фиксированным высвобождением доз [3, 4].

В рекомендациях ВОЗ по лечению гипертензии отмечается, что комбинированная терапия с фиксированным высвобождением доз предпочтительна при желании получить максимальный гипотензивный результат с минимальным количеством побочных эффектов. В «Шестом отчете Объединенного комитета по профилактике, диагностике и лечению повышенного артериального давления» подтверждается потенциальная польза комбинированной терапии низкими дозами двух антигипертензивных агентов разных классов [4]. Целесообразность объединения фелодипина и метопролола в одной таблетке будет обсуждаться ниже. Клинические испытания показали существенно более высокую эффективность этой комбинации по сравнению с комбинацией других компонентов или с монотерапией эналаприлом. Важно, что этот эффект наблюдался и в исследованиях, где проводился подбор доз, т.е. подбор дозировок фелодипин/метопролола до достижения эффекта оказался существенно более успешным, чем подбор дозировок до достижения эффекта в случае монотерапии метопрололом. Эти результаты указывают на то, что недостаточная гибкость дозировок, часто отмечаемая как недостаток антигипертензивного лечения комбинацией препаратов с фиксированным высвобождением доз [57], не является проблемой для фелодипин/метопролола.

Несмотря на это, результаты большого Обзора по общей практической медицине в Европе указывают, что лишь небольшому числу пациентов проводится соответствующий подбор дозировок антигипертензивного агента, а подавляющее большинство (84%), несмотря на недостаточную регуляцию АД, продолжает принимать изначально прописанный препарат в той же дозировке [58]. При отсутствии соответствующего подбора дозировок, изначально назначенная комбинированная терапия может быть более эффективна, чем монотерапия. Как отмечалось выше, клинические испытания показали, что фелодипин/метопролол дает больший антигипертензивный эффект, чем монотерапия метопрололом, фелодипином или эналаприлом. Согласно амбулаторным измерениям АД комбинированный препарат оказался также существенно более эффективным, чем монопрепарат амлодипин Применение комбинации препаратов с фиксированным высвобождением доз может вызвать у некоторых пациентов гипотензию, однако, существует ли повышенный риск возникновения гипотензии при монотерапии, не установлено.

Безуспешное лечение гипертензии часто объясняют тем, что пациенты плохо соблюдают терапевтический режим. Однако, осознание важности соблюдения режима для успеха терапии у пациента и врача разное. В исследовании, последовавшем за вышеупомянутым общим обзором по практической медицине [5], отмечалась несостоятельность терапии в результате несоблюдения режима лечения у 70% пациентов (n=301). С другой стороны, причиной безуспешного лечения больных гипертензией абсолютно точно соблюдавшим терапевтический режим, является недостаточная эффективность препарата. Было показано, что упрощенные режимы дозирования способствуют лучшему соблюдению терапевтического режима, однако лишь тогда, когда частота приема препарата сокращается (с трех раз до одного раза в день) [59]. В этой связи степень соблюдения терапевтического режима при одно- и двух разовом приеме препарата оказалась сходной [59, 60] и вопрос о том, принесет ли сокращение дозировок с двух таблеток в день до одной дополнительную пользу, весьма спорен. Существенно больший эффект на результат лечения при более низкой частоте дозирования оказывает пропуск приема препарата [60].

Основным стимулом для применения комбинированной терапии, таким образом, является, скорее повышенная эффективность или меньший риск проявления побочных эффектов по сравнению с монотерапией, чем улучшенная схема приема препарата. Фелодипин/метопролол обладает большей эффективностью, чем монотерапия каждым из компонентов в отдельности. Комбинированные препараты принимаются один раз в день, и не оказывают фармакокинетического воздействия друг на друга. Первичные исследования показывают, что хотя картина побочных эффектов при комбинированной терапии и соответствующей монотерапии в тех же дозировках от пациента к пациенту меняется, при комбинированной терапии достигается толерантность к препарату; дозозависимые побочные эффекты при низких дозировках комбинированной терапии проявляются намного реже, чем при более высоких дозах лечения монопрепаратом. Однако, для некоторых категорий больных, например, для пожилых людей, существует лишь небольшое количество данных по применению комбинированной терапии (в особенности, в фиксированных дозировках). Успешная антигипертензивная терапия зависит как от эффективности, так и от переносимости обсуждаемого терапевтического агента, а также от его воздействие на общее состояние или НR-QOL. Этот показатель в последние годы привлекает большой интерес. При лечении гипертензии это понятие включает в себя субъективное самочувствие и симптоматику заболевания [61]. Когда пациенту впервые ставят диагноз гипертензии, его HR-QOL начинает ухудшаться: может последовать нервозность, депрессия, утомляемость, слабость и учащающиеся невыходы на работу [62]. Результаты одного из исследований показывают, что кратковременное лечение фелодипин/метопрололом оказывает минимальное воздействие на HR-QOL, и что это воздействие сходно действием эналаприла.

Стоимость препарата - фактор, все чаще подлежащий анализу при лечении всех заболеваний, и поскольку гипертензия имеет столь широкое распространение, она поглощает большую часть затрат на здравоохранение. Одно из исследований по краткосрочному применению препарата, Швеции, выявило большую экономическую проведенных в эффективность метопролол/фелодипина в сравнении с эналаприлом в расчете на снижение АД на 1 мм рт.ст. Одиночная таблетка, содержащая более 1 препарата, может также обеспечить экономию средств в случае, когда плата за отпуск выписанного препарата взимается за каждое отпускаемое лекарство. Итак, у больных гипертензией при лечении фелодипин/метопрололом достигается лучшая регуляция АД с меньшей необходимостью в подборе дозировок, чем при монотерапии фелодипином, метопрололом или эналаприлом. Важно, что такая повышенная эффективность не влечет за собой более широкий, по сравнению с монотерапией, спектр побочных эффектов. Кроме того, в исследованиях по краткосрочному применению, фелодипин/метопролол оказывал то же воздействие на НR-QOL, что и монопрепарат эналаприл, но, при этом, более экономичен.

**2. Фармакодинамические свойства**

**2. 1. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ**

Фелодипин (рис.2) является селективным к сосудам дигидропиридиновым блокатором кальциевых каналов, который снижает артериальное давление путем уменьшения периферического сопротивления сосудов. Как и другие представители этого класса фелодипин ингибирует проникновение через мембрану внеклеточного кальция. Препарат селективно расширяет соматические, но не легочные, артериолы, и не влияет на венозные сосуды. Фелодипин также селективен к гладкой мускулатуре сосудов, помимо ткани миокарда, и поэтому в терапевтических дозах не оказывает прямого воздействия на сократительную функцию сердца или проводимость [5, 7, 8, 9].

**Рис. 2. Структурная формула фелодипина и метопролола**

### CI

CI

#### N

H

COC2H5

O

H3C

O

 H3COC

**Фелодипин ER**

CН3ОСН2СН2

 СН3

ОСН2СНСН2NНСН

 СН3

 ОН

**Метопролол CR/ZOK**

Метопролол (рис.2) является кардиоселективным β-блокатором, преимущественно действующим на β1-адренорецепторы сердца, а не на β2-адренорецепторы периферических сосудов и бронхов. Препарату не свойственна симпатомиметическая активность (частичная агонистическая активность) и он, но существу, не обладает мембраностабилизирующими свойствами. Конкурентный антагонизм β-адренорецепторов, вызванный метопрололом, оказывает отрицательное хронотропное воздействие на сердце, приводящее в результате к снижению сердечного выброса и систолического АД (САД) [6].

**2.2. ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Терапевтические дозы пролонгированного высвобождения (ЕR) фелодипина или регулируемого высвобождения метопролола (СD/ZОК) дают стабильное 24-часовое снижение САД и диастолического АД (ДАД) у больных гипертензией [5,6]. При использовании комбинации препаратов величина снижения давления больше.

Также отмечается снижение общего периферического сопротивления сосудов без изменения сердечного выброса [10] и не сопровождаемое ортостатической гипотензией [11].

Комбинированное воздействие фелодипина и метопролола на гемодинамические свойства может дать дополнительный положительный эффект по сравнению с монотерапией каждым из препаратов в отдельности (табл. 4). Например, рефлекторная тахикардия, вызываемая фелодипином, может быть предотвращена метопрололом, а снижению сердечного выброса вследствие приема метопролола может препятствовать фелодипин.

Потенциальное увеличение периферического сопротивления сосудов, вызываемое β -блокаторами, может быть легко компенсировано воздействием на этот параметр блокаторов кальциевых каналов [9].

**Таблица 4. Фармакодинамические свойства фелодипина и метопролола, индивидуально и в комбинации**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Фелодипин | Метопролол | Фелодипин/метопролол |
| **Гемодинамическое действие** |  |  |  |
| Артериальное давление | ↓ | ↓ | ↓↓ |
| Частота сердечных сокращений | (остр. пер.) ↑ = | ↓ | ↓ = |
| Периферическое сосудов сопротивление | ↓ | ↑ = | ↓ |
| Сердечный выброс | ↑ | ↓ | = |
| **Действие на почки** |  |  |  |
| Активность ренина плазмы | ↑ | ↓ | = |
| Уровень альдостерона плазмы | ↑ | = | = |
| Уровень ПНП плазмы | ↓ | = | ↓ |
| **Гипертрофия сердца** |  |  |  |
| Масса левого желудочка | ↓ | ↓ | ↓ |
| ПНП-предсердный натриуретический пентид; ↑ - увеличение; ↓ - уменьшение; = -без изменений |

**2.3. ДЕЙСТВИЕ НА ПОЧКИ**

Длительная антигипертензивная терапия β-блокаторами и диуретиками может привести либо к незначительному ослаблению функции почек, либо не вызвать в них никаких функциональных изменений. А блокаторы кальциевых каналов способны даже улучшить функцию почек на ранней стадии гипертензии. Дополнительное назначение фелодипина больным гипертензией, принимавших β-блокаторы (включая метопролол), способствует нормализации функции почек. Через 6 недель совместной терапии наблюдалось увеличение скорости клубочковой фильтрации, возрастание объема плазмы почек и снижение сопротивления сосудов почек; эти изменения сохранились через 1 год после проведенного курса лечения [15]. При применении каждого из препаратов в отдельности у больных гипертензией также снижается содержание микроальбумина в моче, что, однако, не ведет к изменению скорости клубочковой фильтрации или объема плазмы почек [16].

Наблюдаемые изменения в гормонах-регуляторах объема (активность ренина плазмы, альдостерона и предсердного натрийуретического пептида) не противоречили ранее отмеченному прямому натриуретическому-диуретическому воздействию фелодипина и высвобождению ренина при терапии метотопрололом (табл. 4) [12]. Блокаторы кальциевых каналов обычно более эффективны для больных с низким уровнем ренина плазмы, что часто встречается у взрослых или представителей черной расы, в то время как β-блокаторы приносят большую пользу пациентам с высоким уровнем ренина, что характерно для молодых людей и выходцев с Кавказа [9].

**2.4. ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА ПРИ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

Эссенциальная гипертензия приводит к развитию гипертрофических изменений миокарда. Гипертрофия левого желудочка является независимым фактором риска заболеваний сердечно-сосудистой системы. Успешная антигипертензивная терапия должна вести к некоторому регрессу этих структурных изменений [14].

Мета анализ 109 исследований показал, что β - блокаторы (включая метопролол) и блокаторы кальциевых каналов дают сходное снижение массы миокарда левого желудочка (8 и 8,5% соответственно) (табл. 4) [13]. Толщина задней стенки левого желудочка и перегородки в значительной и сходной степени уменьшалась у 72% пациентов в результате лечения фелодипином ЕR от 10 до 40 мг/день или при комбинированной терапии фелодипином 10-20 мг/день и метопрололом 100-200 мг/день в течение 9 месяцев [14]. Однако, абсолютной корреляции между снижением ДАД ниже 95 мм рт. ст. и сокращением массы левого желудочка не наблюдалось [14].

**2.5. ДРУГИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ**

Больным сахарным диабетом 1 типа обычно более показаны β1-селективные агенты, такие как метопролол, чем неселективные β-блокаторы, поскольку вероятность того, что они замедлят восстановление сахара в крови и замаскируют первые симптомы гипогликемии, для первого рода препаратов ниже [6]. Существуют противоречивые данные о том, что блокаторы кальциевых каналов либо ослабляют, либо улучшают или вовсе не влияют на толерантность к глюкозе [17]. Предварительные факты дают основание полагать, что фелодипин, вероятно, оказывает меньшее воздействие на толерантность к глюкозе, чем метопролол. Однако, ни один из препаратов, по-видимому, не приводит к нормализации толерантности к глюкозе [14].

**3. Фармакокинетические свойства**

Совместное применение фелодипина и метопролола не дает существенных клинически значимых изменений фармакологических параметров [максимальная концентрация в плазме (Сmax), минимальная концентрация в плазме (Сmin), время достижения Сmax (t max), площадь под кривой временной зависимости концентрации плазмы (AUC) и конечный период полувыведения (t 1/2)] каждого из препаратов [18].

Конструкция комбинированной таблетки фелодипин/метопролола с контролируемым высвобождением препаратов основана на принципах, используемых для монопрепаратов, а именно, фелодипина ЕR и метопролола СR/ZОК, гарантируя тем самым, что фармакокинетические свойства препаратов в комбинированной форме идентичны свойствам составляющих ее препаратов.

Каждая комбинированная таблетка содержит более 800 пилюль метопролола, помещенных внутри гидрофильной гель-образующей матрицы, содержащей фелодипин. Под действием гастроэнтерических жидкостей на поверхности таблетки образуется слой геля. Этот слой постепенно размывается, высвобождая фелодипин и пилюли метопролола. Полное разрушение таблетки с заранее предопределенной скоростью гарантирует высвобождение всего содержащегося в ней фелодипина.

С другой стороны, пролонгированное высвобождение метопролола контролируется полимерной мембраной, которая окружает каждую пилюлю; растворенное лекарство медленно высвобождается по мере проникновения жидкости через мембрану (рис.3) [9, 19].

**3.1. ФЕЛОДИПИН**

При оральном приеме фелодипин (в виде пролонгированной (ЕR) формы) полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта; по сравнению с традиционными лекарственными формами препарат с контролируемым высвобождением активного вещества обладает более низким значением Сmах и существенно замедленным t mах. Пища оказывает небольшое влияние на биодоступность и скорость всасывания фелодипина ЕR. Лишь 15-25% дозы системно доступно вследствие экстенсивной первой фазы метаболизма. При введении в виде обычной таблетки или микстуры препарат обладает конечным объемом распределения (Vд), равным 10л/кг. Однако в препарате с контролируемым высвобождением активной формы фазы всасывания и распределения нельзя выделить, поскольку они длятся свыше 12 часов. Фелодипин активно связывается с белками плазмы (>99%) [5].

Практически весь фелодипин преобразуется в ходе обмена веществ. На первой стадии метаболизма под действием микросомальных цитохромных ферментов печени Р-450 образуется пиридиновый аналог. Последующая трансформация, главным образом в результате окисления, приводит к образованию 10 инактивированных метаболитов, которые выводятся из организма, в основном, с мочой. Среднее значение t 1/2 для фелодипина лежит в пределах от 11 до 17 часов [5].

***Рис.3. Механизм высвобождения препаратов из комбинированной таблетки фелодипин/метопролола с контролируемым высвобождением доз.***

Фелодипин в

гель-образующей матрице

Пилюли метопролола

Образование слоя геля после

контакта с желудочным соком

Высвобождение пилюль метопролола

и субстанции фелодипина

по мере размывания геля

Полимерная мембрана

Ядрышко метопролола

Проникновение желудочных

соков через мембрану

 Растворенный метопролол

Высвобождение раствора препарата через мембрану

**3.2. МЕТОПРОЛОЛ**

Более 95% оральной дозы стандартной лекарственной формы метопролола всасывается из желудочно-кишечного тракта; вследствие активной первой фазы метаболизма лишь 50% дозы является системно доступной. С другой стороны, системная доступность лекарственной формы метопролола с контролируемым высвобождением активного вещества примерно на 20-30% ниже, чем у стандартной лекарственной формы.

Это связано с более активным предсистемным расщеплением метопролола печенью, который медленно высвобождается из лекарственной формы с контролируемым высвобождением активного вещества. Как и в случае с фелодипином ЕR, лекарственная форма с контролируемым высвобождением метопролола обладает более низким Сmах и более длительным t mах, чем стандартная лекарственная форма. Совместный с лекарством прием пищи оказывает минимальное воздействие на фармакокинетическую картину лекарственной формы с контролируемым высвобождением метопролола. Vd метопролола составляет 6 л/кг; примерно 12% препарата связывается с сывороточным альбумином [6].

Метопролол активно преобразуется в ходе обмена веществ, в первую очередь по трем основным окислительным путями, с получением 4 метаболитов, не обладающих заметной фармакологической активностью. Лишь 5% орально введенной дозы выводится с мочой в неизмененном виде [6, 21].

**3.3 КОНТРОЛИРУЕМОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ФЕЛОДИПИНА, МЕТОПРОЛОЛА И КОМБИНАЦИИ ФЕЛОДИПИН/МЕТОПРОЛОЛА**

Постоянное высвобождение индивидуальных компонентов из комбинированной таблетки гарантирует, что терапевтические концентрации как фелодипина, так и метопролола, сохраняются в организме в течение 24 часов после приема препарата [9,19].

Хотя оба компонента проявляют идентичные профили скорости высвобождения, в первые несколько часов после введения препарата высвобождение метопролола из комбинированной лекарственной формы происходит медленнее [19]. Высвобождение лекарства из комбинированной таблетки не зависит от кислотности желудка. Пища оказывает незначительное влияние на биодоступность лекарственной формы с фиксированным высвобождением доз [19].

Фелодипин и метопролол обладают сходными фармакокинетическими профилями как при введении в виде монопрепарата с контролируемым высвобождением активного вещества, так и в виде комбинации фиксированных доз (табл. 5). Коэффициент максимального размаха был рассчитан для фелодипина и метопролола (принимаемых вместе) у пациентов с легкой и средней формой гипертензии. Он составлял 84 и 65% для САД и ДАД, соответственно, указывая на то, что 84 и 65% максимального антигипертензивного эффекта сохраняется в конце курса лечения [9, 22]. Эти значения повышают минимальный коэффициент размаха на 50%, рекомендуемый Министерством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США для антигипертензивных препаратов, принимаемых один раз в день [23].

**Таблица 5. Среднее значение фармакокинетических параметров после многократного приема добровольцами (п=12) дневной дозы фелодипина ЕR 10мг, метопролола СR/ZОК 100мг и фелодипин/метопролола 10/100мг добровольцами (п=12) [19].**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Cmax (нмоль/л) | Cmin (нмоль/л) | ППК (нмоль хчас/л) |
| **Фелодипин** |  |  |  |
| Фелодипин ER | 7,9 | 2,0 | 93\* |
| Фелодипин/метопролол | 8,8 | 2,2 | 105 |
| **Метопролол** |  |  |  |
| Метопролол CR/ZOK | 159 | 95 | 2949\* |
| Фелодипин/метопролол | 169 | 89 | 3363 |
| ППК = площадь под кривой зависимости концентрации от времени; Сmax=максимальная концентрация в плазме; С min =минимальная концентрация в плазме; CR/ZOK =контролируемое высвобождение/кинетика нулевого порядка; ER =пролонгированное высвобождение; \*р>0,05 в сравнении с фелодипин/метопрололом. |

1. **Фармакоэкономические характеристики**

Ретроспективный фармакоэкономический анализ, проведенный в Швеции, (см. показатели эффективности в табл. 6) показал, что для лечения легкой и средней формы эссенциальной гипертензии фелодипин/метопролол более экономически выгоден, чем эналаприл [44]. Общая стоимость (средняя стоимость препарата + медицинское обслуживание на пациента) 6-ти недельного курса была примерно одинаковой в обеих группах [2379 шведских крон для фелодипин/ метопролола и 2360 шведских крон для эналаприла; в ценах 1997г.]. Однако, в расчете на снижение АД на 1 мм рт. ст. (198 шв. крон/мм рт. ст. по сравнению с 328 шв. крон/мм рт. ст.) и на число пациентов, которым удалось добиться необходимого уровня ДАД (<90 мм рт. ст.) [3776 шв. крон по сравнению с 5756 шв. крон на пациента] лечение фелодипин/ метопрололом оказалось более экономически выгодным, чем лечение эналаприлом [44].

**5. Режим дозирования и прием препарата**

Фелодипин/метопролол выпускается в таблетках по 5/50 и 10/100мг соответственно. Лечение следует начинать с дозировки 5/50 мг один раз в день по утрам и при необходимости увеличить до 10/100 мг в день. Таблетки следует глотать целиком, их нельзя делить или разжевывать [49].

**Таблица . Обзор клинических испытаний по сравнению антигипертензивной эффективности лекарственных форм с контролируемым высвобождением фелодипина и метопролола, принимаемых в виде комбинации фиксированных доз, с аналогичными лекарственными формами, принимаемыми в виде отдельных компонентов, а также с другими антигипертензивными агентами при лечении эссенциальной гипертензии легкой и средней тяжести**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Ссылка | Длительность исследования, недель | **N** | Препарат | Дозировка (мг/день) | САД/ДАД |
| Исход | Окончание лечения |
| Сравнение лекарственных форм с контролируемым высвобождением фелодипина (ФЕЛ) и метопролола (МЕТ), принимаемых в виде комбинации фиксированных доз, с аналогичными лекарственными формами, принимаемыми в виде отдельных компонентов (ФЕЛ и МЕТ) |
| [34] | 12  | 58 | ФЕЛ/МЕТФЕЛ МЕТ | 5/50 – 10/100 5 -1050 - 100 | 172/104 | 153/89159\*\*/93\*\*163++/94++ |
| [35] | 12  | 48 | ФЕЛ/МЕТФЕЛ МЕТ | 10/10010100 | 163/103164/102163/103 | 144/89150\*\*/91\*\*152+/94+ |
| [36] | 12  | 59 | ФЕЛ/МЕТФЕЛМЕТ | 5/50  5 50  | 176/105172/104170/102 | 147/88154++/92++150++/90++ |
| Сравнение с другими антигипертензивными анентами |
| [37] | 8  | 5859 | ФЕЛ/МЕТэналаприл | 5/50 – 10/10010 - 20 | 166/100163/101 | 146/88152\*\*\*/94\*\*\* |
| [38] | 8 | 54 | ФЕЛ/МЕТКапторил+гидрохлортиазид | 5/50 – 10/10025-50 + 25  | 164/102164/101 | 138/85143\*/88\* |
| [29] | 8  | 58 | ФЕЛ/МЕТНифедипин ПД/атенолол | 5/50 20/50 | 164/100164/99 | 146/85149/89\* |
| [39] | 12  | 321321304 | ФЕЛ/МЕТЭналаприлПлацебо | 5/50 – 10/10010 - 20 | 158/101158/101157/101 | 141/86146\*\*\*/92\*\*\*150\*\*\*/93\*\*\* |
| [40] | 6 | 125 | ФЕЛ/МЕТАмлодипин  | 5/50  5  | 165/102162/102 | 144/8914789 |

**Примечание:** ПД – пролонгированного действия, \*р<0,05, \*\*р<0,01, \*\*\*р<0,001, +р<0,0002, ++р<0,0001 относительно фелодипина/метопролола

**7. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ**

Антигипертензивная эффективность монотерапии фелодипином ЕR или метопрололом CR/ZOK хорошо известна. Совместная терапия традиционными таблетками фелодипина и/или метопролола, принимаемыми дважды в день, также доказала свою эффективность для пациентов с гипертензией (включая пациентов старшего возраста), не реагирующих или частично реагирующих на монотерапию [10, 24-28].

Не смотря на некоторую гетерогенность критерия во всех исследованиях по оценке терапевтического эффекта фелодипин/метопролола, среднее значение ДАД на начальной стадии было идентичным. Во всех, кроме одного [29], исследованиях [включавшего 4-х недельный период активного подготовительного лечения (атенололом)], проводилась предварительная 4-х недельная подготовка плацебо. Контроль АД определялся как снижение ДАД до <90 мм рт. ст.; ответ на лечение определялся как ДАД <90 мм рт. ст. и/или снижение ДАД на >10 мм рт. ст. В большинстве исследований проводилась оценка достаточного числа пациентов (>50 на группу) в соответствующих временных пределах. В двух ранних исследованиях [30, 31] был взят недостаточный для получения значимых результатов временной интервал и, за исключением долгосрочных результатов лечения в дальнейшем эти данные рассматриваться не будут [31].

На основании ранних исследований по подбору доз [32] фелодипин и метопролол обычно назначают в начальных дозировках по 5 и 50мг/день и иногда увеличивают дозировки до 10 и 100мг/день, соответственно.

Предварительные данные исследования большой группы пациентов указывают на то, что фелодипин/метопролол эффективен для больных с недостаточно пролеченной гипертензией [недостаточная регуляция АД (п=1350) или проявление побочных эффектов (п=193)]. Комбинированная терапия вызвала АД-ответ на лечение (согласно данному выше определению) у 84,4% пациентов [33].

**7.1. ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

В двойном слепом, рандомизированном, перекрестном исследовании, в котором участвовало 58 больных гипертензией с диастолическим артериальным давлением 100 мм рт. ст. Логимакс (фелодипин/метопролол, 5/50-10/100 мг), фелодипин (5-10 мг) и метопролол (50-100 мг) назначали один раз в день, измерение артериального давления проводили через 24 часа после приема препарата для оценки эффективности в интервале между приемами [34]. Если через 6 недель не удавалось достигнуть целевого уровня диастолического артериального давления (90 мм рт. ст.), дозы препарата удваивали.

Были обнаружены статистически значимые изменения артериального давления при приеме Логимакса и фелодипина или метопролола (-5,6/-3,1 и -10,2/-4,4 мм рт. ст., соответственно), с большей степенью снижения давления при лечении Логимаксом. Реакция артериального давления (определяемая как диастолическое артериальное давление 90 мм рт. ст. и/или его снижение на 10мм рт. ст. в положении лежа), была отмечена через- 12 недель терапии у 90% пациентов, принимавших Логимакс, по сравнению с 71% пациентов, принимавших фелодипин, и 64%, принимавших метопролол. Нормализация артериального давления (диастолическое артериальное давление в положении лежа 90 мм рт. ст.) была достигнута в процессе лечения Логимаксом у 71% пациентов. Из 22% пациентов, чье артериальное давление регулировалось в недостаточной степени при монотерапии фелодипином или метопрололом, Логимакс помог 13-ти (59%), а, у 9 пациентов регуляции давления не удалось добиться ни одним из препаратов. Более того, увеличение доз при лечении Логимаксом потребовались меньшему числу пациентов (45%), чем при лечении фелодипином (60%) или метопрололом (67%). Все терапевтические схемы хорошо переносились пациентами.

Данное исследование показывает, что Логимакс обладает большей антигипертензивной эффективностью и способностью регулировать артериальное давление без ухудшения переносимости для большего числа пациентов, чем соответствующая терапия монопрепаратами. Таким образом, Логимакс увеличивает успешность лечения артериальной гипертонии.

Во всех сравнительных исследованиях фелодипин/метопролола (табл. 6) комбинированный препарат оказался существенно более эффективным, чем плацебо [39] или каждый компонент в отдельности при монотерапии (в тех же дозировках, как и соответствующий компонент в комбинации фиксированных доз) [34 - 36].

По сравнению с другими антигипертензивными курсами лечение фелодипин/метопрололом снижает ДАД значительно в большей степени, чем монотерапия эналаприлом [37, 39], каптоприлом + гидрохлоротиазидом [38] и нифедипин/атенололом [29], но не в большей степени, чем амлодипин [40]. Степень снижения САД при комбинированной терапии существенно выше, чем при лечении эналаприлом и каптоприлом + гидрохлоротиазидом, но не выше, чем при лечении нифедипин/атенололом или амлодипином. (табл. 6). Процентное соотношение пациентов, которым удалось добиться регуляции давления при лечении фелодипин/метопрололом в сравнении с каптоприлом+гидрохлортиазидом или нифедипин/атенололом, было сходным, но существенно большим, чем при лечении эналаприлом. (табл. 6).

В обоих исследованиях, где сравнивался фелодипин/метопролол с эналаприлом, проводился подбор дозирования с увеличением дозировок препаратов в тех случаях, когда не удавалось добиться регуляции АД (согласно данному выше определению). Это требовалось в три раза меньшему числу пациентов при приеме фелодипин/метопролола (38% [39] и 40% [37]), чем при приеме эналаприла (61%) [37,39].

Следует отметить исследование, проведенное немецкими учеными (German Multicentre Study Group). Это исследование показало, что реакция на лечение Логимаксом наблюдалась у 98% пациентов, по сравнению с 79% и 82%, принимавшими фелодипин и метопролол, соответственно [19].

Компоненты Логимакса объединены в новую уникальную систему высвобождения активного вещества, обеспечивающую 24-часовую эффективность и снижающую вероятность зависимых от максимальной концентрации препарата в плазме побочных эффектов. Во всех исследованиях по оценке Логимакса измерения артериального давления проводили через 24 часа после приема препарата. Эти измерения показывают, что Логимакс, принимаемый один раз в день, сохраняет свою эффективность в интервале между приемами препарата.

**7.1.1. 24-часовой амбулаторный мониторинг**

Воздействие фелодипин/метопролола при 24-часовом амбулаторном мониторинге АД сравнивали с аналогичным воздействием амлодипина при двойном слепом исследовании со случайной выборкой [40]. Демографические подробности, значение АД, измеренное амбулаторно, на начальной стадии и в конце курса лечения представлены в таблице 6. Не смотря на то, что существенного различия в последнем параметре между двумя методами лечения не отмечено, степень снижения АД, измеренного в амбулаторных условиях, при применении фелодипин/метопролола была выше, чем при лечении амлодипином. Среднее значения суточного снижения АД после 6-недельной терапии составляло 14,4/9,5мм рт. ст. в группе, получавшей фелодипин/метопролол, по сравнению с 8,9/5,5мм рт. ст. в группе, получавшей амлодипин (р<0,001); в обоих исследованиях суточный ритм АД сохранялся [40].

**7.2. ДОЛГОСРОЧНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ**

Пациенты, подвергшиеся фазе двойного слепого теста в 3 исследованиях [34, 35, 38] (раздел 7.1.), наблюдались в течение 1 - 2 лет (табл.7). Данные этих наблюдений показали, что оптимальный антигипертензивный эффект терапии фелодипин/метопрололом обычно достигается на первом месяце лечения и процент пациентов, у которых удалось добиться регуляции АД, превышал 90% (табл.7).

Во всех долгосрочных исследованиях допускалось увеличение дозировок в случае недостаточной регуляции АД. В конце курса регуляция АД достигалась у 49-70% пациентов приемом фелодипин/метопролола в самых низких дозировках; 23-30% - понадобилось увеличение дозировок и 7-25% пациентов при отсутствии противопоказаний [31, 41] проводилась дополнительная терапия гидрохлортиазидом (12,5-25мг/день).

**Таблица 7. Краткий обзор клинических испытаний по оценке**

**долгосрочной антигипертензивной эффективности фелодипин/метопролола (ФЕЛ/МЕТ) для пациентов с легкой и средней формой эссенциальной гипертензии**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Ссылка | Схема исследования (длительность) | К-во исследуемых пациентов | Дозировка (мг/день) | САД/ДАДa в положении лежа | Ответ на лечение (%)в |
| в начале лечения | в конце лечения |
| Веrgеr и др. [31] | nb (1 год) | 178 | ФЕЛ/МЕТ 5-10/50-100d | 165e/101e | 149e+/89 | 79 |
| Hosie и др. [41 f] | nb (1 год)nb (2 года) | 12253 | ФЕЛ/МЕТ 5-10/50-100dФЕЛ/МЕТ 5-10/50-100d | 163/103 163/104 | 139\*\*/86\*\*136\*\*/84\*\* | 9594 |
| Klein и др. [42 g] | nb (1 год) | 162 | ФЕЛ/МЕТ 5-10/50-100d | 172/105 | 139\*\*/85\*\* | 98 |

а - измерено через 24 часа после приема препарата

Ь - ДАД <90мм рт. ст. и/или уменьшение ДАД>10мм рт. ст. в конце курса лечения

с - ДАД<90мм рт. ст. в конце курса лечения

d - гидрохлортиазид по 12,5-25 мг/день был добавлен к схеме лечения, если АД плохо регулировалось после подбора

е - АД в положении сидя

f - врачебное наблюдение Dahlof и др. [35]

g - врачебное наблюдение Klein и др. [38]

АД=артериальное давление; ДАД = диастолическое артериальное давление; nb = не слепое исследование; \*р<0,001 относительно начала лечения; \*\*р<0,0001 относительно начала лечения.

**7.3. ХАРАКТЕРИСТИКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ**

Исследование Logiq проводилось с целью сравнения качества жизни (НR - QOL) больных гипертензией при лечении фелодипин/метопрололом и эналаприлом. Данные эффективности препаратов опубликованы в отдельной работе [39] и представлены в табл. 6. Согласно утвержденному опросному листу (Физиологический индекс общего состояния) НR - QOL было идентичным на начальной стадии и несколько изменилось после приема фелодипин/метопролола по 5-10/50-100 мг1день (п=321), эналаприла по 10- 20мг1день (п=321) [дозы обоих препаратов увеличивали для достижения терапевтического эффекта] или плацебо (п=305). Среднее значение показателя НR - QOL до лечения фелодипин/метопрололом и эналаприлом составляло 104,3, в группе, получавшей плацебо - 103,6; через 12 недель лечения этот показатель увеличился на 1,2 в каждой группе [43].

**Таким образом, результаты клинических испытаний показали, что ЛОГИМАКС:**

* Эффективен для 90% пациентов (целевое диастолическое артериальное давление 90 мм рт. ст. и / или снижение на 10 мм рт. ст.)
* Более эффективен без ухудшения переносимости, чем составляющие его компоненты при традиционной монотерапии
* Обладает устойчивым антигипертензивным эффектом свыше 24 часов при дозировке один раз в день
* Имеет хороший профиль безопасности и переносимости

**7. Переносимость**

Переносимости обоих препаратов - фелодипина ЕR и метопролола СR/ZОК анализировалась во многих работах [5, 6]. Ниже освещаются лишь самые важные моменты, а также приводятся данные, относящиеся к комбинации фиксированных доз. Картина побочных эффектов для традиционных лекарственных форм фелодипина и метопролола, в основном, сходна с таковой для лекарственных форм с контролируемым высвобождением препарата [5, 6].

**7.1. Фелодипин ЕR**

Подобно другим дигидропиридиновым блокаторам кальциевых каналов фелодипин ЕR обычно дает вазодилаторные побочные эффекты. Эти побочные эффекты являются дозозависимыми, кратковременными и протекают, в основном, в легкой форме; к ним относятся (в порядке частоты проявления) периферический отек, головная боль, приливы и головокружение.

Данные ранних исследований дозовой зависимости, где проводилась оценка 602 пациентов, показывают, что скорость выведения препарата для пациентов, получавших плацебо и фелодипин по 5 и по 10 мг/день, составляла 2,5, 4,3 и 9%, соответственно. Переносимость улучшается, если дозировку титровать с начальной терапии 5 мг/день [5].

**7.2. Метопролол СR/ZОК**

Большая часть побочных эффектов, вызываемых метопрололом, кратковременна, протекают в легкой форме и наблюдаются на ранних стадиях лечения. Наиболее часто отмечаются такие побочные эффекты, вызываемые β-блокаторами, как утомляемость, головная боль, головокружение, нарушение сна, тошнота и похолодание конечностей. Встречаются также и другие побочные эффекты, такие как диарея, депрессия, зуд, высыпания на коже, бронхоспазм, брадикардия. Хотя лекарственные формы метопролола с контролируемым высвобождением препарата обладают минимальным бронхосуживающим воздействием (опосредованным β2-блокадой), его не рекомендуют страдающим астмой или обструкцией дыхательных путей. Изменение лекарственной формы (т. е. наполнитель или соль метопролола) может привести к изменению картины побочных эффектов; например, побочные кожные реакции наблюдались у пациентов, принимавших метопролол СR/ZОК, вместо традиционного метопролола или метопролола с пролонгированным высвобождением активного вещества на матричной основе [6]. **7.3. ЛОГИМАКС (ФЕЛОДИПИН/МЕТОПРОЛОЛ)**

Комбинированная терапия фелодипином ЕR и метопрололом СR/ZОК может оказаться несколько более успешной, поскольку каждый из агентов препятствует проявлению побочных эффектов, вызываемых другим. Например, фелодипин может свести на нет тенденцию метопролола вызывать похолодание рук и ног [36].

Результаты сравнительных исследований показывают, что общая картина побочных эффектов у пациентов, принимавших фелодипин/метопролол, аналогична картине побочных эффектов, наблюдаемой при монотерапии фелодипином и метопрололом (рис. 4) [35]. Более того, не было отмечено различий в скорости выведения препарата между 3 группами испытуемых; примерно 10% пациентов прекратили курс лечения из-за развития побочных эффектов [35]. Картины переносимости, однако, слегка отличаются друг от друга в трех испытуемых группах; большая часть побочных эффектов описываются как легкие [31, 35]. В целом, наиболее часто встречающимися побочными эффектами при приеме фелодипина и фелодипин/метопролола были периферический отек и приливы, в то время как у больных, принимавших метопролол, наиболее часто наблюдались такие побочные эффекты, как головокружение, утомляемость и респираторные инфекции. Клинически значимые изменения лабораторных параметров [36, 41] или веса тела [35, 36] пациентов не были отмечены ни в одной из трех групп испытуемых.

Отказ от приема препаратов в большинстве исследований был связан с вазодилаторными эффектами (отек, головная боль, приливы и головокружение) [38]. Встречаются также и другие побочные эффекты, такие как утомляемость [38], тошнота и рвота [35].

В долгосрочных наблюдениях (1-2 года) отмечается, что побочные эффекты проявляются большей частью на первых 3 - 6 месяцах терапии с последующим спадом их проявления [31, 41]. Чаще всего наблюдается периферический отек; реже - головная боль и головокружение [31].

**7.4. ВЗАИМНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ**

Фелодипин и метопролол вступают в обмен веществ под действием микросомальных цитохромных ферментов печени Р-450 (СYР) [46]. В случае метопролола - преимущественно СYР2D6 [46], а в случае фелодипина - СYРЗА4. [47]. Любой препарат, индуцирующий или ингибирующий эти изоферменты, может повлиять на концентрации фелодипина и/или метопролола в плазме. Последние данные о клинически значимых взаимодействиях СYР приведены в работе Michalets [48].

*Рис. 4. Картина переносимости фелодипин/метопролола и отдельных компонентов препарата [35], CR/ZOK – контролируемое высвобождение/кинетика нулевого порядка, ЕR - пролонгированное высвобождение.*

**8. Опыт клинического применения логимакса**

**Целью** исследования была оценка эффективности и безопасности логимакса у больных мягкой и умеренной АГ с наличием метаболических нарушений.

**Материал и методы**

Логимакс был применен у 15 больных АГ (давность 10,8 ± 2,2 года), в том числе 10 женщин и 5 мужчин, в возрасте в среднем 56,7 ± 2,7 лет. Мягкая АГ (ДАД 90 – 104 мм рт. ст.) имелась у 3 больных, умеренная (ДАД 105 – 114 мм рт. ст.) - у 12 больных. Пациенты имели различные метаболические нарушения, сопутствующие АГ (табл.8).

**Таблица № 8. Факторы риска, сопутствующие АГ.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Факторы риска | Количество человек  | % |
| Дислипидемия | 13 | 87 |
| Ожирение | 10 | 66 |
| Курение | 6 | 40 |
| Отягощенная наследственность | 14 | 93 |
| Менопауза | 6 | 40 |
| Повышенный уровень фибриногена | 9 | 60 |
| Повышенный уровень мочевой кислоты | 2 | 13 |
| Гипертрофия ЛЖ (n=11) | 6 | 55 |

Все больные получали логимакс один раз в сутки в течение 10-ти недель. Дозу подбирали индивидуально в зависимости от эффекта (снижение ДАД до 90 мм рт. ст. или на 10% от исходного уровня). Препарат назначали после 2-х недельного «отмывочного периода».

Критериями эффективности служили:

# 1. Динамика ДАД:

* Полный эффект – в покое уровень ДАД 90 мм рт. ст.;
* Частичный эффект – снижение ДАД не менее, чем на 10% от исходного;
* Недостаточный – ДАД не достигло уровня 90 мм рт. ст. и снизилось менее 10% от исходного.

# 2. Наличие и степень выраженности побочных эффектов.

# 3. Субъективная оценка больным переносимости лечения.

# Изучалась центральная гемодинамика (по показателям Эхо-КГ), суточный профиль АД, лабораторные показатели, психологический статус и качество жизни пациентов.

**Результаты**

Гипотензивный эффект при монотерапии логимаксом был достигнут у большинства больных. При этом полный эффект отмечен у 12 больных (73,2%), частичный - у 3 (20,1%) и недостаточный - у 1 пациента (6,7%) (рис. ).

**Рис. . Гипотензивный эффект на фоне терапии Логимаксом**

Нами оценена динамика типов суточных кривых АД по данным 24-часового мониторирования (отдельно для систолического и диастолического АД) до и через 2 месяца лечения. В целом, лечение логимаксом, оказывает благоприятное влияние на типы суточных кривых при их определении по степени ночного снижения диастолического и систолического АД. Через 10 недель лечения процент dippers увеличивался, а процент over-dippers, non-dippers и night-peakers уменьшался (табл.9).

**Таблица № 9. Типы суточных профилей АД (в %) при лечении.**

| Типы СПАД |  САД |  ДАД |
| --- | --- | --- |
| До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Dippers | 40 | 47 | 33 | 73 |
| over-dippers | 0 | 0 | 27 | 0 |
| non-dippers | 40 | 53 | 33 | 27 |
| night-peakers | 20 | 0 | 7 | 0 |

Отмечено достоверное снижение САД и ДАД как в ночное время (на 13% (p < 0,001) и 12 % (p < 0,01) соответственно), так и в период бодрствования (на 19 % (p < 0,01) и на 12 % (p < 0,01) соответственно).

Рис. . Динамика АД и ЧСС на фоне терапии Логимаксом

 ДАД \*р < 0,05, \*\*\*р < 0,001

 САД

 ЧСС

Обращает на себя внимание неодинаковая динамика показателей вариабельности АД. Так у больных с нормальной исходной ВАД она не изменялась, а у больных с высокой ВАД происходило достоверное снижение вариабельности как систолического, так и диастолического АД. Стандартное отклонение САД и ДАД под влиянием лечения снизилось, дневное - на 19% (p < 0,05) и 18% (н.д.) соответственно, ночное – на 34% (p < 0,05) и 36% (p < 0,001) соответственно. Что можно расценивать как снижение степени риска поражения органов-мишеней и кардиоваскулярных осложнений.

Анализ суточных кривых АД свидетельствует о резком росте АД в ранние утренние часы. В период с 4 до 10 часов происходит подъем АД от минимальных ночных значений до дневного уровня, и именно в это время регистрируется наибольшее количество инфарктов миокарда и инсультов. Таким образом, снижение величины и скорости утреннего подъема АД сопровождается уменьшением риска поражения органов - мишеней. В нашем исследовании отмечено снижение величины утреннего подъема САД на 78% ( р < 0,001), ДАД на 70% ( р < 0,001). Также выявлено снижение скорости утреннего подъема САД на 79% (р < 0,01), ДАД на 71% (р < 0,01). Достоверно уменьшилась перегрузка давлением (индекс времени и индекс площади) как в дневное, так и в ночное время.

Существенных изменений показателей углеводного, липидного, пуринового обмена, коагулологических показателей (АЧТВ, уровня протромбина, фибриногена, вязкости крови) под влиянием терапии не наблюдалось.

Таким образом, терапия логимаксом не усугубляет имеющиеся метаболические нарушения.

Отрицательной динамики ЭКГ не зарегистрировано. Отмечено снижение ЧСС в дневное время на 11% (p < 0,05), среднесуточной на 10% (p < 0,05).

 Все пациенты имели эу- и гипокинетический тип кровообращения. Отмечено достоверное увеличение фракции выброса на фоне снижения ОПСС, что свидетельствует об улучшении систолической функции сердца (табл.10).

**Таблица № 10. Изменение показателей внутрисердечной гемодинамики в процессе лечения.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показатель | До лечения | После лечения |
| СИ, л/мин/м» | 2,8 ± 0,4 | 2,9 ± 0,3 |
| УО, мл | 80,2 ± 5,9 | 76,1 ± 4,6 |
| МО, л/мин | 5,2 ± 0,3 | 5,2 ± 0,4 |
| ОПСС, дин х с/см -5 | 2016,6 ± 151,0 | 1516,6 ± 115,6\* |
| ФВ, % | 62,9 ± 2,2 | 69,5 ± 1,8\* |

Примечание: р – достоверность различий показателей по сравнению с исходным уровнем: \* - р < 0,05.

Исходное нарушение диастолической функции ЛЖ зарегистрировано у 36 % пациентов. Изменения трансмитрального кровотока касались как активного, так и пассивного кровотока. После завершения курса терапии логимаксом у них наблюдалась нормализация показателей диастолического расслабления и наполнения ЛЖ в 50 % случаев. Достоверных изменений индекса массы миокарда после завершения курса терапии не обнаружено.

 Нами оценивался психологический статус и качество жизни пациентов в процессе лечения по тестам:

1. Качество жизни. Наиболее значимо улучшение общего благополучия, физического состояния: уменьшились головные боли (р < 0,001), головокружения (р < 0,01), утомляемость, улучшилась работоспособность (р< 0,05). Реже стало возникать чувство тревоги, депрессии. Однако не произошло достоверных изменений качества памяти, проблем в сексуальной сфере.

Таким образом, при 10-недельной терапии логимаксом достоверно улучшился суммарный показатель качества жизни с 39 до 31 баллов.

1. При анализе теста Люшера у больных гипертонической болезнью все варианты цветовых выборок были условно разделены на типичные и нетипичные профили реагирования. Типичные профили реагирования встречались у 43% больных. Нетипичные - у 57% больных. Это свидетельствует о высокой степени дезадаптации, депрессии и неучастия, негативизма, наличии пассивного протеста. Больные этой группы склонны к уменьшению своей вины, к конфликтам, уходе от решения проблем. Таким образом, наблюдается патологический тип реагирования на препятствие. В процессе лечения существенных изменений не отмечено.
2. Личностная шкала тревоги. В целом, у пациентов наблюдалась тенденция к высокому и среднему уровню личностной тревоги: 26,6 ± 2,7 баллов до лечения и 20,7 ± 1,7 после.
3. MMPI. Достоверных изменений в процессе лечения не замечено.
4. Шкала депрессии. Отмечается тенденция к снижению уровня депрессии.
5. САН. В целом по группе наблюдаются низкие показатели самочувствия, активности и настроения. В процессе лечения отмечено достоверное улучшение самочувствия пациентов, улучшение их активности и настроения.
6. Уровень субъективного контроля. Имеет место увеличению индекса здоровья (р<0,05), что говорит о повышении ответственности больного за свое здоровье и понимании, что улучшение самочувствия во многом зависит от его действий (дисциплинированности, правильности выполнения предписаний врача).

 Нежелательные явления зарегистрированы у двух больных – небольшая пастозность голеностопных суставов и гиперемия лица после приема препарата - не требующие медикаментозного лечения или отмены препарата (рис. ).

**Рисунок . Нежелательные явления на фоне терапии Логимаксом**

 По субъективной оценке больных, переносимость лечения у 13 человек была «отличная», у 2 - «хорошая».

На основании полученных результатов можно сделать следующие **выводы:**

1. Логимакс дает стабильный гипотензивный эффект у больных с мягкой и умеренной АГ, снижает подъем АД в утренние часы. У пациентов с исходно повышенной вариабельностью АД препарат благоприятно влияет на стандартное отклонение, уменьшая его. Логимакс способствует нормализации суточного профиля АД, уменьшает ЧСС.
2. Логимакс достоверно улучшает систолическую и диастолическую функцию левого желудочка.
3. Логимакс не оказывает отрицательного влияния на липидный, углеводный обмены, коагулологические свойства крови и другие биохимические показатели.
4. Препарат вызывает достоверное повышение качества жизни, улучшение самочувствия, активности, настроения больных, снижение уровня личностной тревоги, депрессии, повышение ответственности за свое здоровье.
5. Логимакс хорошо переносится больными, редко вызывает нежелательные реакции и может быть использован для монотерапии у больных с мягкой и умеренной гипертензией с метаболическими нарушениями.

**9. Заключение**

Таким образом, в основе эффективности логимакса лежит:

* Большая эффективность вследствие сочетания низких доз компонентов и дополнительных антигипертензивных механизмов
* Контролируемое высвобождение фелодипина и метопролола в течение 24 часов и более, гарантирующее сохранение эффективности между приемами препарата
* Непрерывный терапевтический эффект при приеме один раз в день
* Хорошая переносимость, обусловленная

- низкими дозами

* дополнительными функциями
* отсутствием пиковых концентраций в плазме

Показатель эффективности Логимакса в достижении диастолического артериального давления 90мм рт. ст. или в снижении диастолического артериального давления 10 мм рт. ст. составляет 90% и более. Столь высокая эффективность может быть обусловлена:

* дополнительным воздействием его компонентов: фелодипина, высоко селективного к сосудам дигидропиридинового ингибитора кальция, который снижает артериальное давления путем уменьшения общего периферического сопротивления, практически, не оказывая вредного воздействия на функции сердца и метопролола, бета1-селективного адреноблокатора, уменьшающего сердечный выброс. Осуществление двух главных функций ограничивает развитие противодействующих регуляции механизмов, которые в противном случае препятствовали бы антигипертензивному эффекту.
* Уникальная запатентованная конструкция таблетки, позволяющая действующим веществам высвобождаться с контролируемой скоростью, поддерживая тем самым равномерные концентрации препарата в плазме между приемами препарата. Это обеспечивает надежный 24-часовой контроль артериального давления и снижает вероятность развития нежелательных явлений, обусловленных максимальными значениями концентрации препарата в плазме.

Применение Логимакса - подходящий вариант в том случае, когда не удается добиться регуляции давления при помощи монотерапии. Логимакс также продемонстрировал эффективность и хорошую переносимость при начальной терапии на первой стадии артериальной гипертонии в рекомендуемых начальных дозах по одной таблетке (5/50 мг) в день. При необходимости дозу можно удвоить.

Следует отметить, что Логимакс - хорошо переносимый и эффективный антигипертензивный препарат, позволяющий преодолеть множество проблем, связанных с монотерапией. уникальная конструкция лекарственной формы гарантирует высокую эффективность препарата в сочетании с удобным для пациента приемом один раз в сутки. Логимакс - важный шаг в направлении достижения целевого уровня артериального давления у больных артериальной гипертонией.

**10. Список литературы**

1. Menard J. Critical assessment of combination therapy development. Blood Press 1993; 2 Suppl. 1:5-9.

2. Sica DA. Fixed-dose combination antihypertensive drugs. Do they have a role in rational therapy? Drugs 1994; 48: 16-24

3. Guidelines Subcommittee of the WHO-ISH. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. JHypertens 1999 Feb; 17: 151-83.

4. Joint National Committee on Prevention Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997 Nov 24; 157 (21): 2413-46.

5. Todd PA, Faulds D. Felodipine. A review of the pharmacology and therapeutic use of the extended release formulation in cardiovascular disorders. Drugs 1992Aug;44:251-77.

6. Plosker GL, Clissold SP. Controlled release metoprolol formulations. A review of their pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and ischaemic heart disease. Drugs 1992; 43: 382-414

7. Clement DL, De BM, Duprez D. Antihypertensive effects of calcium antagonists: clinical facts and modulating factors. Am J Hypertens 1994 Jul; 7 (Part 2):16S-22S.

8. Fagard R, Lijnen P, Moerman E, et al. Acute haemodynamic and humoral responses to felodipine and metoprolol in mild hypertension. Eur J Clin Pharmacol 1987;32: 71-5.

9. Trenkwalder P, Elmfeldt D. Improving the therapeutic balance between efficacy and tolerability in antihypertensive drugs - the rationale and benefits of combining felodipine and metoprolol. J Hum Hypertens 1995 Jul; 9 Suppl. 2: 37-42.

10. Wing LM, Russell AE, Tonkin AL, et al. Felodipine, metoprolol and their combination compared with placebo in isolated systolic hypertension in the elderly. Blood Press 1994 Mar; 3: 82-9

11. Dahlof В, Hosie J. Antihypertensive efficacy and tolerability of a new once-daily felodipine-metoprolol combination compared with each component alone. Blood Press 1993; 2 Suppl. 1: 22-9

12. Gordon RD, Klemm SA, Tunny TJ. Effects of felodipine, metoprolol and their combination on blood pressure at rest and during exercise and on volume regulatory hormones in hypertensive patients. Blood Press 1995 Sep; 4: 300-6

13. Dahlof В, Pennert К, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. Am J Hypertens 1992 Feb; 5: 95-110

14. Wetzchewald D, Klaus D, Garanin G, et al. Regression of left ventricular hypertrophy during long-term antihypertensive treatment - a comparison between felodipine and the combination of felodipine and metoprolol J Intern Med 1992 Mar;

231:303-8

15. Siewert-Delle A, Ljungman S, Hartford M. 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 1995 Feb; 8: 113-23

16. Eriey CM, Haefele U, Heyne N. Microalbuminuria in essentia hypertension. Reduction by different antihypertensive drugs Hypertension 1993 Jun;

21:810-5

17. Lundgren H, Bengtsson C, Lapidus L. 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 1990 Dec; 228: 597-602

18. Smith SR, Wilkins MR, Jack DB, et al. Pharmacokinetic inter actions between of felodipine and metoprolol. Eur J Clin Pharmacol 1987; 31: 575-8

19. Abrahamsson В, Edgar В, Lidman К, et al. Design and pharmacokinetics ofLogimax, a new extended-release combination tablet of felodipine and metoprolol. Blood Press 1993; 2 Suppl 1: 10-5

20. Edgar B, Lundborg P, Regardh CG. Clinical pharmacokinetics of felodipine. A summary. Drugs 1987; 34 Suppl 3: 16-27

21. Cardiovascular drugs. In: McEvoy GK, editor. AHFS Drug In- formation. Bethesda (MD): American Society of Hospital Pharmacists, Inc, 1995: 1017-270

22. Venables TL, Akhtar W, Campbell LM, et al. Antihypertensive efficacy of a combination of felodipine and metoprolol [abstract]. J Hum Hypertens 1995 Jul; 9 SuppL 2: S53

23. Meredith PA. Trough/peak ratios for antihypertensive agents. The issues in perspective. Drugs 1994; 48: 661-6.

24. Groom P, Simpson RJ, Singh B, et al. A double-blind comparison of felodipine and hydrochlorothiazide added to metoprolol to control hypertension. Eur J Clin Pharmacol 1988; 34: 21-4

25. Fogari R, Corradi L, Ferri F, et al. Comparison of the antihypertensive efficacy of felodipine and hydrochlorothiazide in essential hypertension with patients insufficiently controlled by betablocker treatment alone. Curr Ther Res 1990 Sep; 48:

409-16

26. Davis RH, Burton RH, Freeling P, et al. Hypertension in the elderly. Its diagnosis in general practice and treatment with felodipine and metoprolol. Drugs 1987; 34 Suppl 3: 149-50

27. Jennings GL, Sudhir K, Laufer E. Assessment of effects of two anti-hypertensive regimens on overall cardiovascular risk. J Hum Hypertens 1995 Mar; 9:

181-6

28. Freeling P, Davis RH, Goves JR, et al. Control of hypertension in elderly patients with felodipine and metoprolol: a double blind, placebo-controlled clinical trial. Br J Clin Pharmacol 1987 Oct; 24: 459-64

29. Lohmann FW, Simon A, The French-German Multicentre Study Group. More effective blood pressure reduction with a felodipine-metoprolol combination tablet than with a capsule containing nifedipine and atenolol Eur J Clin Res 1997; 9, 199-208

30. Venables T, Akhtar W, Campbell LM, et aL Low dose felodipine with low dose metoprolol as once daily antihypertensiv therapy [abstract]. Br J Clin Pharmacol 1990May;29:628-9P

31. Berger A, Chima P, Dawes M, et aL A fixed combination of felodipine 5mg and metoprolol 50mg compared with double doses of the individual components as antihypertensive therapy. J Drug Dev 1992 Apr; 4: 199-206

32. Brun 1, Froberg L, Kronmann P, et al. Optimal felodipine dose when combined with metoprolol in arterial hypertension: a Swedish multicenter study within primary health care. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 15 Suppl. 4: 60-4

33. Missault LH, Friart A, Van BP. Efficacy, tolerability and quality of life in the Hypertension Optimal Reduction by Treatment Adjustments - trial [absh'act]. Cardiovasc Drugs Ther 1999 Mar; 13: 68

34. DahlofB, Jonsson L, Borgholst 0, et al. Improved antihypertensive efficacy of the felodipine-metoprolol extended-release tablet compared with each drug alone Blood Press 1993; 2 Suppl. 1: 37-45

35. Dahlof В, Hosie J. Antihypertensive efficacy and tolerability of a fixed combination of metoprolol and felodipine in comparison with the individual substances in monotherapy. J Car diovasc Pharmacol 1990 Dec; 16: 910-6

36. Hoffmann J. Comparison of a felodipine-metoprolol combination tablet vs each component alone as antihypertensive therapy. Blood Press 1993; 2 Suppl. 1: 30-6

37. Andersson OK, Swedish Multicentre Group. Improved efficacy with maintained tolerability in the treatment of primary hyertension. Comparison between the felodipine-metoprolol combination tablet and monotherapy with enalapril. J Hum Hypertens 1999 Jan; 13: 55-60

38. Klein G, German MC Study Group. Combination therapy with felodipine and metoprolol compared with captopril and hydrochlorothiazide. Blood Press 1998 Nov; 7: 308-12

39. Waeber В, Detry J-M, DahlofB, et al. Felodipine-metoprolol combination tablet: a valuable option to initiate antihypertensive therapy? Am J Hypertens 1999 Sep; 12(Ptl):915-20

40. Zannad F, Boivin J-M, Lorraine General Physician Investigators Group. Ambulatory 24-h blood pressure assessment of

the felodipine-metoprolol combination versus amiodipine in mild to moderate hypertension. J Hypertens 1999 Jul; 17: 1023-32

41. Hosie J, DahlofB, Klein G. The long-term antihypertensive efficacy and safety of a new felodipine-metoprolol combination tablet. Blood Press 1993; 2 SuppL 1:46-50

42. Klein G, German Felodipine Study Group. Long-term evaluation of the fixed combination of felodipine and metoprolol in the treatment of hypertension. Curr Ther Res 1992 Aug; 52: 238-42

43. Detry JM, International L-SG. A felodipine-metoprolol combination maintains quality of life and provides better blood pressure control than enalapril;

results from a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [abslractJ. Am J Hypertens 1997 Apr; 10: 85(Pt 2)

44. Andersson F, Kartman B, Andersson OK. Cost-effectiveness of felodipine-metoprolol (LogimaxR) and enalapril in the treatment of hypertension. Clin Exp Hypertens 1998Nov; 20: 833-46

45. Metoprolol Surveillance Study Group. A long-term surveillance study of metoprolol in hypertensive patients. Curr Ther Res 1984; 35: 491-500

46. Johnson JA, Burlew BS. Metoprolol metabolism via cytochrome P4502D6 inethnic populations. Drug Metab Dispos 1996; 24 (З): 350-5

47. Guengerich FP, Brian WR, Iwaski M, et al. Oxidation of dihydropyridine calcium channel blockers and analogs by human liver cytochrome therapy P-450 ША4. J Med Chem 1991; 34:1838-44

48. Michalets EL. Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. Pharmacotherapy 1998; 18 (I): 84-112

49. Astra Hassle AB. Felodpine + metoprolol. Felodipine + metoprolol prescribing information. Sweden, 1995

50. Zanchetti A, Chalmers J, Arakawa K, et al. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from World Health Organisation/International Society of Hypertension meeting. J Hypertens 1993; 11:

905-18

51. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2, short term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827-38

52. Collins R, Peto R, Godwin J, et al. Blood pressure and coronary heart disease [letter]. Lancet 1990; 336: 370-1

53. Jackson R. What are the implications for the community of the discrepancy between the theory and practice ofBP control? J Hum Hypertens 1995; 9 Suppl. 2:

S25-8

54. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial Lancet 1998 Jun 13;

351:1755-62

55. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: car- Correspondence: Anthony Markham, Adis International diovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Limited, 41 Centorian Drive, Private Bag 65901, Mairangi Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999; 354 (9192): 1751-6

56. Sever P. The heterogeneity of hypertension: why dosen't every patient respond to every antihypertensive drug? J Hum Hypertens 1995; 9 Suppl 2: S33-6

57. Epstein M, Bakris G. Newer appoaches to antihypertensive therapy: use of fixed-dose combination therapy. Arch Intern Med 1996 Sep 23; 156: 1969-78

58. Hosie J, Wiklund I. Managing hypertension in general practice: can we do better? J Hum Hypertens 1995; 9 Suppl. 2: SI 5-8

59. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, et al. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. Arch Intern Med 1990; 150: 1881-4

60. Kruse W, Rampmaier J, Ullrich G, et al. Patterns of drug compliance with medications to be taken once and twice daily assessed by continuous electronic monitoring in primary care. Int J Clin Pharmacol Ther 1994; 32: 452-7

61. Dimenas E, Wallander M-A, Svardsudd К. Aspects of quality of life on treatment with felodipine. Eur J Clin Pharmacol 1991 Feb; 40: 141-7

62. Oparil S. Antihypertensive therapy - efficacy and quality of life. N Engi J Med 1993; 328:959

63. .Campbell L. M. Felodipine-ER once daily as monotherapy in hypertension. // Cardiovasc Pharmacol. - 1990. - Vol.15. - P.569 – 573.

64. Campbell L. M., Ross J., Goves J. A dose-finding, placebo-controlled study of extended-release felodipine once daily in Treatment of hypertension. // Cardiovasc Pharmacol. - 1989. - Vol.14. - P.869 – 873.

65. Capewell S. A Trial of the Calcium Antagonist Felodipine in Hypertensive Type II Diabetic Patients. // Diabetic Medicine. - 1989. - Vol. 6. - P.809 – 812.

66. Cohn J.N., Ziesch S.M., Loss L.E. et al. Effect of felodipine on short-term exercise and neurohormone and long-term mortality in heat failure: results of V-HeFT III [Abstact]. // Circulation. - 1995. - Vol.92. - P.1 – 143.

1. Corradi L, Colombo G, Ravera E, Lotto A. Clinical Interest of Once-Daily Felodipine Extended-Release in Patients with Mixed and Exertional Angina. // Clin Drag Invest. – 1995. – Vol. 9 (6). - P.324 – 333.
2. Ljung B. Vascular selectivity of felodipine. // Drags. - 1985. - Vol. 29 (Suppl.2). - P. 46 – 58.

69. Барт Б.Я. Особенности применения плендила (фелодипина) для лечения больных артериальной гипертонией. // Больница. – 1998. - №8. - С. 13.

70. В.С.Задионченко, С.Б. Хруленко, Т.В. Адашева, И.В. Погонченкова. Эффективность Логимакса у больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями. // Клиническая фармакология и терапия. 2000. № 4. С. 26 - 29.

71. В.С.Задионченко, С.Б. Хруленко. Эффективность Плендида у больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями. // Клиническая фармакология и терапия. 1999. № 6. с.28 - 30.

72. Кобалава Ж.Д. Лечение мягкой и умеренной гипертонии фелодипином: многоцентровое исследование фелодипина ER в России. // Клиническая фармакология и терапия. – 1998. - №7(3) - С.43 - 44.

73. Сидоренко Б.А., Ершова Е.А. Фелодипин при артериальной гипертензии. // Клиническая фармакология и терапия. – 1996. - №3. - С. 39 - 42.

74. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Оганов Р.Г. Эпидемиология систолической и диастолической артериальной гипертонии в связи с факторами риска и образованием среди мужского населения в некоторых городах России, стран СНГ, Прибалтийских государств. Тер. архив, 1994, 66 (1), 54 – 57.

75. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Пересыпко М.К. Новые подходы к классификации и лечению артериальной гипертензии. Рекомендации Всемирной организации здравоохранения и Международного общества по гипертензии 1999 г. Consilium medicum, 2000, том 2, №3. Стр. 95 – 99.

76. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в Росссийской Федерации. Первый Доклад экспертов научного общества по изучению Артериальной Гипертонии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ 1). Клиническая фармакология и терапия. 2000, том 9, №3. Стр. 5 – 31.