

Фелодипин в лечении артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца

Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,2*}, Ирина Анисимовна Аляутдинова¹,
Алексей Иванович Кочетков¹, Светлана Николаевна Литвинова¹

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

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

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности как в мире, так и в Российской Федерации. В их структуре наиболее значимый вклад в повышение показателей летальности вносят артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). В число препаратов первой линии для терапии данных заболеваний входят дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК), что закреплено в обновленных клинических рекомендациях по диагностике и лечению АГ и Европейских рекомендациях по ведению пациентов с хроническими коронарными синдромами. БКК – разнородная группа лекарственных средств, обладающих как общими, так и индивидуальными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. Благодаря этому их применяют у пациентов с АГ и/или ИБС, в том числе, при наличии таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, хроническая болезнь почек, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, заболевания периферических артерий. Одним из представителей БКК является фелодипин, обладающий сочетанием ряда клинических эффектов, позволяющих рекомендовать препарат в качестве терапии первой линии при АГ, ИБС и сочетании данных заболеваний, что и отражено в зарегистрированных показаниях к его применению. Данный БКК имеет обширную доказательную базу клинических исследований, демонстрирующих не только достаточный антигипертензивный и антиангинальный потенциал препарата, но и органопротективные свойства (нефро- и церебропротективные эффекты). Нефропротективный эффект фелодипина заключается в замедлении темпов прогрессирования хронической болезни почек, а церебропротективный – в снижении риска инсульта и улучшении когнитивного функционирования. Не менее важен и благоприятный профиль безопасности фелодипина. На фоне его применения периферические отеки развиваются существенно реже, что подтверждено результатами сравнительных исследований. Благодаря таким отличительным клинико-фармакологическим особенностям, фелодипин может быть рекомендован широкому кругу пациентов с АГ, ИБС и их сочетанием.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистый риск, блокаторы кальциевых каналов, фелодипин.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Аляутдинова И.А., Кочетков А.И., Литвинова С.Н. Фелодипин в лечении артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):654-662. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-13

Felodipine in Treatment of Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease

Olga D. Ostroumova^{1,2*}, Irina A. Alautdinova¹, Alexey I. Kochetkov¹, Svetlana N. Litvinova¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 125993 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Cardiovascular diseases are the leading cause of death both in the world and in the Russian Federation. The most significant contributors to the increase in mortality are arterial hypertension (AH) and ischemic heart disease (IHD). Dihydropyridine calcium channel blockers (CCBs) are the first line of treatment for these conditions. This is noted in the clinical guidelines for the diagnosis and treatment of AH and in the guidelines for the management of patients with chronic coronary syndromes. CCBs are a heterogeneous group of drugs that have both general and individual pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. They are used in patients with AH and/or IHD, including those with concomitant diseases (diabetes mellitus, chronic kidney disease, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, peripheral arterial disease). Felodipine is one of the CCBs. It has a combination of clinical effects, allowing the drug to be prescribed as a first-line therapy for AH, IHD and a combination of these diseases. This is noted in the registered indications for its use. This CCB has a sufficient evidence base of clinical trials demonstrating not only good antihypertensive and antianginal potential of the drug, but also the nephroprotection and cerebroprotection properties. The nephroprotective effect of felodipine is associated with a slowdown in the progression of chronic kidney disease, and the cerebroprotective effect is associated with a decrease in the risk of stroke and an improvement in cognitive functioning. The safety profile of felodipine is favorable: peripheral edema develops much less frequently. This is confirmed by the results of comparative studies. Felodipine is recommended for a wide range of patients with AH, IHD and their combination due to such clinical and pharmacological properties.

Keywords: arterial hypertension, coronary artery disease, cardiovascular risk, felodipine, target-organ protection.

For citation: Ostroumova O.D., Alautdinova I.A., Kochetkov A.I., Litvinova S.N. Felodipine in Treatment of Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):654-662. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-13

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

Received/Поступила: 14.04.2020

Accepted/Принята в печать: 15.06.2020

Введение

В России, как и во всем мире, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) занимает лидирующие позиции, несмотря на активную пропаганду здорового образа жизни и лечебно-профилактические мероприятия [1, 2]. Артериальная гипертензия (АГ) – один из наиболее значимых корригируемых факторов риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в том числе – инфаркта миокарда (ИМ), геморрагического и ишемического инсульта, сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца (ИБС). Эти состояния определяют структуру смертности [3, 4], являясь причиной более 17,5 млн смертей ежегодно [5]. По эпидемиологическим данным исследования ЭССЕ Российской Федерации (ЭССЭ-РФ) [6] выявлено, что заболеваемость АГ среди населения Российской Федерации составляет около 44%, при этом осведомлены о своем заболевании в среднем 73% (67,5% мужчин и 78,9% женщин), из них получают антигипертензивную терапию (АГТ) только 51%, и у 49% из них она эффективна. После достижения целевых значений артериального давления (АД) только 23% пациентов продолжают его контролировать [6].

Согласно российским клиническим рекомендациям по АГ 2020 г. [7] основная цель лечения АГ состоит в том, чтобы свести к минимуму риск развития ССЗ и их осложнений посредством снижения АД до целевых значений и коррекции модифицируемых факторов риска. В ходе рандомизированных контролируемых исследований доказано, что снижение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) на 10 и 5 мм рт.ст., соответственно, обуславливает уменьшение частоты ССО на 20%, смертности от всех причин – на 10-15%, а риск развития таких осложнений, как инсульт, острый коронарный синдром и сердечная недостаточность снижается на 35, 20 и 40%, соответственно [8, 9]. В исследовании D. Ettehad с соавт. [10] выявлено, что снижение САД на 10 мм рт.ст. при уровне АД в диапазоне 130-139 мм рт.ст. уменьшает риск ИБС на 12%, инсульта на 27%, сердечной недостаточности на 25%, а смерти от всех причин на 11%.

В терапии АГ в качестве препаратов первой линии рекомендовано применять 5 основных классов антигипертензивных лекарственных средств: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), диуретики и β-адреноблокаторы (ББ) – уровень доказательности IA [7, 11]. Согласно результатам многочисленных исследований все эти группы лекарственных средств эффективно снижают АД, уменьшают риск ССО, и поэтому рекомендованы для стартовой и поддерживающей терапии

АГ [10, 12-14]. При этом, согласно Европейским рекомендациям по АГ 2018 г. [11], нет ни одного абсолютного противопоказания к применению дигидропиридиновых БКК. К относительным противопоказаниям применения дигидропиридиновых БКК [11] относят: тахикардию, сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка (функциональный класс III-IV), предшествующие выраженные отеки нижних конечностей на фоне их применения.

БКК – разнородная группа лекарственных средств, обладающих как общими, так и индивидуальными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами [15], благодаря чему их применяют у пациентов с АГ и/или ИБС, в том числе – при наличии таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, хроническая болезнь почек (ХБП), бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, заболевания периферических артерий [7, 11, 16].

Фелодипин – один из широко применяемых БКК в терапии АГ и ИБС. Он обладает большой доказательной базой клинических исследований, доказанными антиангинальным, антиишемическим, антигипертензивным, органопротективным, антиатерогенным эффектами и хорошим профилем безопасности [17].

Целью настоящего обзора явился анализ данных исследований об эффективности и безопасности фелодипина в лечении АГ и ИБС, а также соответствия такого клинического подхода позиции современных рекомендаций по лечению этих заболеваний.

Как известно, наиболее частый побочный эффект всех дигидропиридиновых БКК – отеки лодыжек [17], однако его частота при применении различных представителей класса дигидропиридиновых БКК различна. Так, R. Schaefer и соавт. [18] в рандомизированном двойном слепом исследовании у 535 пожилых пациентов с АГ (САД 160-220 мм рт.ст. и/или ДАД 90-115 мм рт.ст.) оценивали антигипертензивный эффект и частоту возникновения отеков при применении фелодипина (2,5-10 мг/сут) или амлодипина (5-10 мг/сут). Статистически значимых различий по степени снижения АД между группами не выявлено. Однако отеки лодыжек статистически значимо реже возникали при приеме фелодипина, чем амлодипина (у 32 и 43% больных, соответственно; $p=0,007$). В исследовании, проведенном М.Г. Глезер и соавт. [19] с участием 40 женщин в возрасте 62 ± 9 лет с АГ, оценивали влияние дигидропиридиновых БКК фелодипина и амлодипина на баланс водных секторов, а также перераспределение жидкости из сосудистого русла в интерстициальное пространство. Период наблюдения составил 2 нед. Статистически значимых различий по снижению АД между группами не выявлено. Однако при оценке влияния лекарственных препаратов на увеличение объема общей, внутриклеточной и внекле-

точной жидкости обнаружено выраженное преобладание задержки жидкости по всем водным секторам в группе амлодипина (примерно на 3% в каждом, $p < 0,05$, особенно интерстициальной – 4,2%) за счет перераспределения жидкости из сосудистого русла в интерстициальное пространство по сравнению с группой фелодипина, в которой значимой задержки жидкости не выявлено. Авторы сделали вывод о том, что выявленные различия, по всей вероятности, обусловлены более высокой вазоселективностью фелодипина по сравнению с амлодипином (коэффициенты вазоселективности 120 и 60, соответственно) [19].

Место блокаторов кальциевых каналов в терапии артериальной гипертензии в соответствии с современными клиническими рекомендациями

Согласно актуальным российским [7] и европейским [11] клиническим рекомендациям по АГ, основная стратегия лекарственной терапии у пациентов с неосложненной АГ, а также у большинства пациентов с поражением органов, обусловленным АГ, цереброваскулярной болезнью, сахарным диабетом, ХБП, заболеваниями периферических артерий, состоит в том, что в стартовой АГТ применяют комбинацию двух антигипертензивных препаратов, предпочтительно в одной таблетке, включающей ИАПФ или БРА+БКК или тиазидный/тиазидоподобный диуретик (если скорость клубочковой фильтрации ≥ 30 мл/мин/1,73 м²). Также возможно начинать и с монотерапии (любым из 5 основных классов антигипертензивных препаратов, в том числе, и БКК) у больных низкого риска с АГ 1-й степени (САД < 150 мм рт. ст.), у очень пожилых (≥ 80 лет) больных или пациентов с синдромом старческой астении (синдромом «хрупкости») [7, 11]. Следовательно, БКК – препараты первой линии терапии у преобладающего большинства больных АГ. При недостаточной эффективности начальной терапии рекомендована тройная комбинация, включающей ИАПФ или БРА+БКК+диуретик.

Эффективность, безопасность и возможности дигидропиридиновых БКК, как в моно-, так и в комбинированной терапии в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности подтверждаются многочисленными исследованиями, например [20-24]. Возможности фелодипина в снижении сердечно-сосудистого риска изучались в исследованиях HOT (Hypertension Optimal Treatment study) [23] и FEVER (The Felodipine Event Reduction) [24]. Так, в многоцентровом рандомизированном исследовании HOT [23], в котором приняли участие 18790 пациентов в возрасте 50-80 лет (в среднем 61,5 года) из 26 стран, анализировали оптимальный уровень целевого ДАД и преимущества добавления ацетилсалициловой кис-

лоты при терапии АГ. Базисным антигипертензивным препаратом, назначавшимся всем пациентам, являлся фелодипин. У ряда больных фелодипин применялся в комбинации с ББ (28% пациентов) или ИАПФ (41% пациентов). В конце периода наблюдения (в среднем 3,8 года) 78% больных продолжали принимать фелодипин в качестве основной терапии, при этом около 50% пациентов остались на монотерапии в течение всего периода исследования. В числе прочих результатов было показано, что антигипертензивная эффективность и переносимость терапии, основанной на фелодипине, не зависели от возраста и сопутствующей патологии, в частности, сахарного диабета. Кроме того, среди пациентов с сахарным диабетом терапия фелодипином в группе целевого ДАД ≤ 80 мм рт.ст. по сравнению с группой целевого ДАД ≤ 90 мм рт.ст. способствовала статистически значимому ($p = 0,005$) снижению на 51% больших неблагоприятных сердечных событий (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть). Результаты исследования HOT убедительно продемонстрировали, что применение фелодипина в качестве базисного антигипертензивного лекарственного средства позволяет эффективно контролировать АД. Также была еще раз подтверждена целесообразность использования фелодипина при АГ у больных пожилого возраста, отмеченная ранее в исследовании STOP-Hypertension 2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2) [25].

В проспективном многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании FEVER [24] с участием 9800 пациентов в возрасте 50-79 лет оценивали влияние АГТ в виде комбинации БКК+диуретик (фелодипин+гидрохлоротиазид) и монотерапии диуретиком (гидрохлоротиазидом) на риск развития ССО. Период наблюдения составлял 40 мес. При оценке первичных и вторичных конечных точек обнаружено, что в группе фелодипина относительный риск сердечно-сосудистых событий был ниже на 27% ($p < 0,001$), смерти от всех причин – на 31% ($p = 0,006$), коронарных событий – на 32% ($p = 0,024$), сердечной недостаточности – на 30% ($p = 0,239$), инсультов – на 27% ($p = 0,001$), смерти от ССЗ – на 33% ($p = 0,019$) по сравнению с контрольной группой. Это доказывает выраженное положительное влияние БКК фелодипина на прогноз [24].

Нефропротективные свойства фелодипина

Маркером поражения почек как органа-мишени АГ является микроальбуминурия, наличие которой признано независимым фактором риска развития ССО и смертности [26]. Пациентам с диабетической или недиабетической нефропатией рекомендовано изменение образа жизни и прием антигипертензивных ле-

карственных средств [7, 11]. При этом у всех пациентов, независимо от возраста, целевой уровень САД составляет 130-139 мм рт.ст., а ДАД – 70-79 мм рт.ст. [7, 11]. В рекомендациях подчеркивается, что в обязательном порядке следует рассмотреть персонализированное лечение, учитывая переносимость АГП и их влияние на функцию почек, а также содержание электролитов в крови [7, 11].

Наиболее эффективны в уменьшении альбуминурии блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [7, 11]. Они и рекомендованы в качестве терапии первой линии пациентам с АГ при наличии микроальбуминурии или протеинурии, в том числе, у пациентов с сочетанием АГ и сахарного диабета [7, 11]. В качестве начальной терапии рекомендовано применение блокатора РААС с БКК или диуретиком (выбор диуретика осуществляют с учетом стадии ХБП) [7, 11]. Следующий шаг – тройная комбинация: ИАПФ или БРА+БКК+диуретик.

БКК рекомендованы в составе комбинированной терапии АГ+ХБП, так как в ряде исследований свое нефропротективное действие доказали дигидропиридиновые БКК и отдельные представители дигидропиридиновых БКК (например, фелодипин) [27]. Так, в рандомизированном многоцентровом открытом исследовании The Nephros Study [27] сравнивалась эффективность фелодипина в комбинации с рамиприлом и монотерапии каждым из препаратов у пациентов с недиабетической нефропатией и неконтролируемой АГ (ДАД > 95 мм рт.ст.). Через 2 года наблюдения статистически значимых различий в антигипертензивном эффекте всех 3 схем АГТ выявлено не было. При этом обнаружено, что нефропротективные эффекты фелодипина и рамиприла были сопоставимы, а в группе комбинированной терапии (рамиприл+фелодипин) отмечено более выраженное замедление темпов прогрессирования ХБП. Снижение скорости клубочковой фильтрации в группе фелодипин+рамиприл составляло 3,2 мл/мин/1,73 м² в год, в группе рамиприла – 4,7 мл/мин/1,73 м² в год, в группе фелодипина – 4,8 мл/мин/1,73 м².

В аспекте патогенетических механизмов нефропротективного действия фелодипина обсуждаются его способность уменьшать почечное сосудистое сопротивление и положительное натрийуретическое действие, что крайне важно как в плане эффективности контроля АД, так и в плане уменьшения микроальбуминурии [28]. Кроме того, большую роль в нефропротекции играет способность фелодипина селективно блокировать альдостероновые рецепторы (этот эффект наиболее выражен именно у фелодипина по сравнению с другими представителями класса БКК), тем самым он способствует уменьшению преднагрузки и противодействует активации РААС [28]. Этот же ме-

ханизм лежит в основе снижения риска развития такого побочного эффекта, как отеки лодыжек, о котором было сказано выше. Наконец, у фелодипина выявлены антифибротический и антиагрегантный эффекты, он улучшает функцию эндотелия, стимулирует натрийурез, способствует вазодилатации приносящей (афферентной) и выносящей (эфферентной) артерий почечных клубочков, что имеет несомненное значение в улучшении внутриклубочковой гемодинамики и реализации его нефропротективного эффекта [28, 29].

Следует особо отметить, что нефропротективные свойства не являются класс-эффектом дигидропиридиновых БКК, поэтому уникальные нефропротективные свойства фелодипина позволяют говорить о комбинации фелодипина с блокаторами РААС как оптимальной схеме АГТ не только с позиций высокой антигипертензивной эффективности, но и с позиции нефропротекции.

Церебропротективные свойства фелодипина

АГ – один из главных факторов риска развития цереброваскулярной патологии, которая может проявляться когнитивными нарушениями различной степени выраженности, включая деменцию, и инсультами [7, 11]. Полагают, что основную роль в развитии когнитивных нарушений играет недостаточность мозгового кровообращения в связи с нарастающей дисфункцией эндотелия мозговых сосудов, прогрессирующим ремоделированием экстра- и интракраниальных сосудов и изменениями реологических свойств крови, которые приводят к лакунарным инфарктам, микрокровоизлияниям, гиперинтенсивным изменениям белого вещества при непосредственном влиянии повышенного АД [30, 31]. Выявлена связь повышения АД (на каждые 10 мм рт.ст.) со снижением памяти, концентрации внимания, а также скорости обработки информации в среднем и пожилом возрасте, эти данные получены в таких исследованиях, как Фрамингемское, Honolulu Asia Aging study, проспективное когортное исследование Maastricht Aging Study и др. [32-34].

АГТ – важное звено в профилактике когнитивных нарушений и деменции. Так, в исследованиях, проведенных С. Tzourio с соавт. [35] и I. Najjar и соавт. [36], обнаружено уменьшение выраженности когнитивных расстройств на фоне АГТ. В мета-анализе [37], включающем 19 рандомизированных двойных слепых исследований с более 18,5 тыс больных АГ (средний возраст 64 года, периоды наблюдения от 1 до 54 мес), отмечено статистически значимое улучшение всех анализируемых когнитивных функций (оперативная и эпизодическая память, внимание, речь, управляющие функции, скорость когнитивных процессов) на фоне приема

АГ по сравнению с плацебо, независимо от степени снижения АД. Этот факт свидетельствует о том, что антигипертензивные препараты улучшают когнитивные функции не только за счет снижения АД, но и за счет дополнительных патофизиологических механизмов (улучшение церебральной перфузии, уменьшение апоптоза нейронов, накопления амилоида, активация противовоспалительных цитокинов, и др.) [38].

В настоящее время данные о положительном влиянии отдельных антигипертензивных лекарственных средств на когнитивные функции крайне ограничены. В этой связи особый интерес представляют данные двойного-слепого плацебо-контролируемого исследования [39], в котором оценивали эффективность приема фелодипина у пациентов с АГ и умеренными когнитивными нарушениями. Сравнение проводилось между фелодипином 10 мг и комбинацией 2 диуретиков (гидрохлоротиазид 50 мг+амилорид 5 мг) у пациентов в возрасте 50-70 лет с АГ 3-й степени и когнитивными нарушениями. Средние значения АД через 12 нед АГ статистически значимо не различались в 2 группах, однако объем краткосрочной памяти увеличился в среднем на 15 ± 6 баллов при лечении фелодипином ($p < 0,001$ по сравнению с исходными данными), и лишь на 9 ± 9 баллов при лечении комбинацией диуретиков. Выявленные различия между группами были статистически значимы ($p < 0,05$). Также в группе фелодипина в большей степени (на 67%) увеличилась скорость когнитивных процессов. Авторы предположили, что церебропротективный эффект фелодипина обусловлен его вазопротективными и антиагрегантными свойствами, что улучшает микроциркуляцию, нарушения которой лежат в основе развития когнитивных расстройств при АГ [39].

АГ – основной фактор риска инсульта, как ишемического, так и геморрагического [11]. Проведенные исследования продемонстрировали большую эффективность в предотвращении фатальных и нефатальных ишемических и геморрагических инсультов на фоне лечения БКК и БРА [21, 24, 40-42]. Следовательно, сочетание БКК и БРА можно рассматривать как комбинацию первого выбора для профилактики инсульта у пациентов с АГ. В ряде исследований показана возможность дигидропиридиновых БКК в составе комбинированной терапии снижать риск инсульта [21, 24, 40-42]. Так, в цитируемом выше рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании FEVER [24], в котором принимали участие около 10 тыс больных с АГ и 1-2 факторами риска, сравнивали частоту развития инсульта и других ССО в группах комбинированной терапии тиазидный диуретик в низкой дозе+дигидропиридиновый БКК (фелодипин) и в группе монотерапии тиазидным диуретиком. В конце периода наблюдения (в среднем

5 лет) выявлено, что в группе комбинированной терапии (гидрохлоротиазид+фелодипин) САД и ДАД были ниже на 4,2 и 2,1 мм рт.ст., соответственно, чем в контрольной группе, а риск фатального и нефатального инсульта (первичная конечная точка) ниже на 27% ($p = 0,001$) [24].

БКК служат также препаратами первой линии в составе комбинированной АГТ у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку [7, 11]. Таким пациентам в качестве АГТ первой линии следует назначать комбинацию ИАПФ или БРА с БКК или диуретиком, в качестве терапии второй линии – комбинацию ИАПФ или БРА+БКК+диуретик. У пациентов, которые перенесли транзиторную ишемическую атаку, терапию начинают немедленно (уровень доказательности IA), после ишемического инсульта – через несколько дней (уровень доказательности IA) [7, 11].

Блокаторы кальциевых каналов в лечении стабильной ИБС

При ИБС развивается поражение миокарда, вызванное нарушением коронарного кровотока в связи с функциональными (спазм, внутрисосудистый тромбоз) или органическими изменениями (атеросклероз коронарных артерий) [2]. В структуре причин сердечно-сосудистой смертности ИБС занимает главные позиции, несмотря на усиление профилактических мероприятий: ежегодная смертность по причине ИБС составляет 27% всех случаев, причем, около половины этих смертей приходится на трудоспособное население [2].

Стенокардия – самая частая форма ИБС, ее распространенность в разных регионах России колеблется от 1,8% до 6,5% и также увеличивается с возрастом как у мужчин, так и у женщин [43]. Так, в возрасте 45-64 лет стенокардия регистрируется в 4-7% и 5-7% случаев у мужчин и женщин, соответственно, а в возрасте старше 65 лет – в 12-14% и 10-12% случаев, соответственно [43]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2019 г. [2] введено понятие «хронический коронарный синдром» и определены шесть клинических сценариев, наиболее часто встречаемых у пациентов со стабильной ИБС, как бы отражая прогресс заболевания. В лечении стабильной ИБС различают две цели – это улучшение прогноза и уменьшение симптомов [2]. При этом под оптимальным лечением понимают такую терапию, которая удовлетворительно контролирует симптомы и предотвращает ССО при максимальной приверженности пациента к лечению и минимальном количестве нежелательных явлений [2]. Стартовая медикаментозная терапия в большинстве случаев должна состоять из 1 или 2 антиангинальных препаратов, в числе которых и БКК, плюс препараты для вторичной профилактики

ССО (антиагреганты, статины, а также ББ и ИАПФ/БРА в определенных клинических ситуациях) [2].

В качестве антиангинальных/антиишемических препаратов первой линии рекомендованы ББ и БКК (класс рекомендаций IA) [44,45] или их комбинация, что вытекает, в частности, из проведенного J. Belsey и соавт. [46] мета-анализа (46 исследований). Антиишемические препараты второго ряда, такие как пролонгированные нитраты, ранолазин, триметазидин и ивабрадин могут добавляться к дигидропиридиновым БКК и/или ББ в некоторых клинических ситуациях [46]. Нитраты пролонгированного действия назначаются как препараты второй линии только при противопоказании, непереносимости или недостаточном контроле симптомов стенокардии ББ и/или БКК (IIa B) [2].

БКК уменьшают выраженность симптомов и ишемию миокарда, имеют среди показаний стенокардию напряжения и вазоспастическую стенокардию. Дигидропиридиновые БКК (нифедипин, амлодипин, фелодипин и др.), действуя преимущественно на тонус сосудов (артериол), не только уменьшают постнагрузку, но и улучшают кровоток и доставку кислорода к ишемизированному участку миокарда, снижают системное АД [7].

Однако БКК различаются по показаниям к применению (табл. 1).

Исходя из рассмотренных показаний и противопоказаний к назначению наиболее широко применяемых в России дигидропиридиновых БКК, можно сделать вывод, что не все препараты данной группы имеют та-

кое показание к назначению, как ИБС (табл. 1). Так, дигидропиридиновый БКК лерканидипин этого показания не имеет, поскольку не проводились соответствующие рандомизированные клинические исследования.

БКК особенно эффективны и являются препаратами первого ряда для лечения больных вазоспастической стенокардией (ангиоспастической, вариантной или стенокардии Принцметала) [7,11]. Это относительно редко встречающийся вариант ИБС, но при этом хорошо изученный. В основе патогенеза лежит длительный спазм коронарных артерий вследствие дисфункции эндотелия. Приступ часто возникает в покое, при этом толерантность к физическим нагрузкам не нарушается. БКК обеспечивают вазодилатирующий эффект за счет снижения тока кальция в гладкомышечные клетки, при этом не оказывая влияния на α -адренорецепторы (в отличие от ББ), исключая возможность провокации спазма венечных артерий [48].

Кроме того, БКК обладают рядом важных преимуществ перед другими антиангинальными/антиишемическими средствами: они могут применяться у более широкого круга больных с сопутствующими заболеваниями. Так, БКК рекомендованы в терапии стабильной стенокардии в сочетании с АГ, сахарным диабетом, заболеванием периферических артерий, болезнями органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких и/или бронхиальная астма) и др. [7,11]. В частности, стратегия АГТ при сочетании АГ и ИБС, согласно современным рекомендациям, заключается в следующем [2,7,11]: начальная комбинация препаратов включает ИАПФ, или БРА+ББ, или

Table 1. Indications and contraindications for the use of dihydropyridine calcium channel blockers [adapted from 47].

Таблица 1. Показания и противопоказания к применению дигидропиридиновых БКК [адаптировано из 47].

Название препарата	Показания к применению	Противопоказания к применению
Нифедипин	АГ, гипертонический криз, стенокардия (вазоспастическая, стабильная), синдром Рейно, гипертрофическая кардиомиопатия (обструктивная и др.), легочная гипертензия, бронхообструктивный синдром.	Непереносимость, САД < 90 мм рт. ст., обструкция выносящего тракта ЛЖ (в т.ч. тяжелый аортальный стеноз), нестабильная гемодинамика после ОИМ, шок, возраст до 18 лет, беременность и лактация, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации
Фелодипин	АГ, стенокардия (стабильная, вазоспастическая)	Непереносимость, САД < 90 мм рт. ст., обструкция выносящего тракта ЛЖ (в т.ч. тяжелый аортальный стеноз), нестабильная гемодинамика после ОИМ, шок, возраст до 18 лет, беременность и лактация, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации
Амлодипин	АГ, стенокардия (стабильная, вазоспастическая)	Непереносимость, САД < 90 мм рт. ст., обструкция выносящего тракта ЛЖ (в т.ч. тяжелый аортальный стеноз), нестабильная гемодинамика после ОИМ, шок, возраст до 18 лет
Нитрендипин	АГ, стенокардия (стабильная, вазоспастическая), синдром Рейно	Непереносимость, САД < 90 мм рт. ст., беременность и лактация
Лерканидипин	Эссенциальная гипертензия легкой и умеренной степени тяжести	Непереносимость, САД < 90 мм рт. ст., обструкция выносящего тракта ЛЖ (в т.ч. тяжелый аортальный стеноз), нестабильная гемодинамика после ОИМ, шок, возраст до 18 лет, беременность и лактация, выраженные нарушения функции печени, нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 12 мл/мин), непереносимость лактозы, галактоземия, синдром нарушения всасывания глюкозы/галактозы

БКК – блокаторов кальциевых каналов, АГ – артериальная гипертензия, САД – систолическое артериальное давление, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ЛЖ – левый желудочек, КК – клиренс креатинина

БКК, или БКК+диуретик, или ББ, или ББ+диуретик. При неэффективности переходят на тройную комбинацию перечисленных выше препаратов.

Антиангинальный и антиишемический эффекты фелодипина у пациентов с ИБС изучались в ряде работ [49-52]. В одной из них [49], двойном-слепом плацебо контролируемом исследовании анализировалось влияние данного БКК в режиме монотерапии на гемодинамические показатели у пациентов со стабильной стенокардией. Стартовая доза фелодипина составляла 5 мг, в последующем через 2 нед ее увеличивали до 10 мг. Период наблюдения составлял 4 нед. На фоне применения фелодипина продолжительность переносимой нагрузки в ходе стресс-теста на второй неделе возросла на 10% по сравнению с исходной, на четвертой неделе увеличилась на 7%. При использовании фелодипина у пациентов существенно снизились количество приступов стенокардии и потребность в сублингвальном приеме нитратов, что отражает выраженный антиангинальный эффект рассматриваемого препарата.

J.V Sheridan и соавт. [50] в рамках двойного-слепого плацебо контролируемого исследования изучали эффекты добавления фелодипина к терапии β -адреноблокаторами у пациентов со стабильной стенокардией. Данный БКК снижал САД в положении лежа на спине и стоя, соответственно, на 13% и 14% ($p < 0,01$ в обоих случаях), а также способствовал увеличению частоты сердечных сокращений на 7,4% ($p < 0,05$). Фелодипин при концентрации в плазме крови $15,5 \pm 3,0$ нмоль/л увеличивал продолжительность физической нагрузки на 16% ($p < 0,01$). На фоне применения рассматриваемого БКК по сравнению с плацебо наблюдалась тенденция к снижению частоты эпизодов стенокардии на протяжении суток (соответственно, $0,37 \pm 0,11$ и $0,53 \pm 0,11$) и потребности в приеме нитроглицерина (соответственно, $0,36 \pm 0,12$ и $0,51 \pm 0,07$).

Еще в одной работе [51] изучались аспекты безопасности применения фелодипина у пациентов с ИБС, в том числе, в высоких дозах. Было выбрано три режима введения препарата – 0,010 мг/мин, 0,015 мг/мин, 0,025 мг/мин, на фоне которых оценивались параметры гемодинамики и продукция миокардом лактата как маркера ишемии при потенциальном перераспределении кровотока между неизменными и стенозированными венечными артериями. Плазменные концентрации фелодипина на фоне трех вышеуказанных дозировок составили, соответственно, 11 ± 4 нмоль/л, 22 ± 5 нмоль/л и 40 ± 8 нмоль/л. На фоне наивысшей дозы препарата средняя частота сердечных сокращений возраста с 61 ± 13 уд/мин до 79 ± 10 уд/мин ($p < 0,01$), и среднее АД снизилось с 113 ± 25 мм рт.ст. до 86 ± 13 мм рт.ст. ($p < 0,01$). При

использовании фелодипина во всех трех режимах дозирования произошло статистически значимое увеличение сердечного индекса. В группе пациентов, получавших максимальную дозу рассматриваемого БКК, наблюдалось снижение системного и коронарного сосудистого сопротивления, соответственно, на 47% и 44% ($p < 0,01$ в обоих случаях). Потребление миокардом кислорода при применении фелодипина не изменялось. Среди участников исследования имелось три пациента, у которых выявлялась продукция лактата на уровне миокарда как до включения в работу, так и в конце ее, однако у них не обнаруживалось изменений в расположении сегмента ST и/или возникновения загрудинных болей. В результате исследования был сделан вывод, что фелодипин обладает оптимальным профилем безопасности даже при назначении в высоких дозах больным с тяжелой ИБС.

Заслуживает внимания также двойное-слепое рандомизированное контролируемое исследование FEMINA (Felodipine ER and Metoprolol CR in Angina) [52], в котором изучались эффекты добавления фелодипина к терапии метопрололом или замена метопролола на фелодипин в сравнении с монотерапией данным β -адреноблокатором у пациентов со стенокардией. В исследование вошло 363 амбулаторных пациента (средний возраст около 62 лет) со стабильной стенокардией и положительными результатами велоэргометрии, несмотря на оптимальную терапию метопрололом (критерием последней служило снижение частоты сердечных сокращений в покое < 65 уд/мин). Пробу с физической нагрузкой повторяли через 2 и 5 нед после назначения того или иного исследуемого режима антиангинальной терапии. Добавление фелодипина к лечению β -адреноблокатором способствовало увеличению времени до формирования депрессии сегмента ST на 1 мм (разница по сравнению с группой монотерапии метопрололом $+43$ с; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 20-65 с; $p < 0,05$) и снижению выраженности депрессии ST как при максимальной сравнимой с другими группами терапии физической нагрузке (разница по сравнению с группой монотерапии метопрололом 0,46 мм; 95%ДИ 0,19-0,72 мм; $p < 0,05$), так и в принципе уменьшению выраженности максимально достигнутой депрессии сегмента ST (разница по сравнению с группой монотерапии метопрололом 0,49 мм; 95%ДИ 0,23-0,74 мм; $p < 0,05$).

Следует отметить, что на преимущества комбинации β -адреноблокаторов и дигидропиридиновых БКК обращается внимание и в Европейских рекомендациях по хроническим коронарным синдромам 2019 г. [2]. Как указано в этом документе, в качестве первой линии антиангинальной терапии возможно использовать β -адреноблокаторы и БКК не только по отдельности, но и в комбинации [2]. Кроме того, эксперты приводят данные

метаанализа 2015 г. (46 исследований и 71 сравниваемый режим антиангинальной терапии) [53], в котором были продемонстрированы преимущества сочетания БКК и β -адреноблокаторов в лечение пациентов с ИБС.

В российском открытом сравнительном исследовании в параллельных группах, включающем 150 человек (средний возраст 64 года), исследовалось добавление БКК (фелодипина) к стандартной терапии у госпитализированных пациентов с АГ, в том числе, 70% больных имели сопутствующую ИБС [54]. Пациентов рандомизировали в группу фелодипина (100 человек) или контрольную группу (50 человек), в которой БКК не применяли. Период наблюдения составил 10 дней [54]. В конце периода наблюдения авторы выявили, что в группе фелодипина целевое значение АД достигнуто у 88% больных, в то время как в контрольной группе – только у 64% пациентов. На этапе рандомизации были пациенты, получавшие пролонгированные нитраты: в группе фелодипина – 90% и в контрольной группе – 80%. На момент выписки пролонгированные формы нитратов принимали в группе фелодипина 54% больных, тогда как в контрольной группе – 95% больных. На момент рандомизации были пациенты, нуждающиеся в нитратах короткого действия по требованию: в группе фелодипина – 60% и в группе плацебо – 56%. На фоне терапии потребность в короткодействующих нитратах значительно снизилась в обеих группах, и составила 24 и 30%, соответственно. Применение фелодипина у больных стенокардией напряжения позволило сократить прием

не только короткодействующих нитратов в случае необходимости, но и пролонгированных лекарственных средств этой группы.

Заклучение

Таким образом, исходя из представленных в обзоре данных, можно сделать вывод о том, что фелодипин обладает уникальным сочетанием – наличием двух показаний к применению (АГ и ИБС), которое имеют не все дигидропиридиновые БКК, широким спектром органопротективных влияний, в числе которых церебропротективные свойства и исключительные среди дигидропиридиновых БКК нефропротективные эффекты. В дополнение к этому обширная доказательная база эффективности фелодипина в клинической практике указывает на улучшение прогноза для пациентов при применении данного БКК. Наконец, рассматриваемый препарат имеет превосходство в своем профиле безопасности, состоящее в более низкой частоте развития отеков по сравнению с прочими дигидропиридиновыми БКК. Указанные преимущества позволяют рекомендовать фелодипин для широкого применения у пациентов с АГ, ИБС и при их сочетании для улучшения прогноза и улучшения качества пациентов.

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

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

References / Литература

1. Surinov A.E., Baranov E.F., Bezborodova T.S., et al., eds. Russian Statistical Yearbook 2018. Statistical Book. Moscow: Rosstat; 2018 (In Russ.) [Суринов А.Е., Баранов Э.Ф., Безбородова Т.С. и др., редакторы. Российский статистический ежегодник 2018. Статистический сборник. М.: Росстат; 2018].
2. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
3. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., et al; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360(9349):1903-13. DOI:10.1016/S0140-6736(02)11911-8.
4. Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B., et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med.* 2007;356(23):2388-98. DOI:10.1056/NEJMsa053935.
5. World Health Organization. Cardiovascular disease [cited by July 04, 2020]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/>.
6. Boytsov S.A., Balanova Y.A., Shalnova S.A., et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. by the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(4):4-14 (In Russ.) [Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(4):4-14]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
7. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines [cited by Jul 04, 2020]. Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/687> (In Russ.) [Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации [цитировано 04.07.2020]. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/687>].
8. Julius S., Palatini P., Kjeldsen S.E., et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2012;109(5):685-92. DOI:10.1016/j.amjcard.2011.10.025.
9. Clark C.E., Taylor R.S., Shore A.C., et al. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379(9819):905-14. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61710-8.
10. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10022):957-67. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
11. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
12. Brunström M., Carlberg B. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2018;178(1):28-36. DOI:10.1001/jamainternmed.2017.6015.
13. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens.* 2015;33(7):1321-41. DOI:10.1097/HJH.0000000000000614.
14. Rutten F.H., Zuihthoff N.P., Hak E., et al. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 2010;170(10):880-7. DOI:10.1001/archinternmed.2010.112.
15. Ostroumova O.D., Vikentev V.V., Abrosimov A.G., Smoliarchuk E.A. Dihydropyridine calcium antagonists: conscious choice. *Systemic Hypertension.* 2017;14(1):61-68. (In Russ.) [Остроумова О.Д., Викентьев В.В., Абросимов А.Г., Смоляручук Е.А. Дигидропиридиновые антагонисты кальция: осознанный выбор. Системные Гипертензии. 2017;14(1):61-8].
16. Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T., et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet.* 1999;354(9192):1751-6. DOI:10.1016/S0140-6736(99)10327-1.
17. Kukes V.G., ed. *Clinical Pharmacology: Textbook.* М.: GEOTAR-Media; 2006 (In Russ.) [Кукес В.Г., ред. Клиническая фармакология: Учебник. М.: GEOTAR-Media; 2006].
18. Schaefer R.M., Aldons P.M., Burgess E.D., et al. Improved tolerability of felodipine compared with amlodipine in elderly hypertensives: a randomised, double-blind study in 535 patients, focusing on vasodilatory adverse events. *The International Study Group.* *Int J Clin Pract.* 1998;52(6):381-6.
19. Glezer M.G., Novikova M.V., Prourzina N.L., Saygitov R.T. Comparative assessment of the effect of calcium antagonist therapy with felodipine and amlodipine on the water sectors balance of the body of a woman with arterial hypertension. *Problemy Zhenskogo Zdorov'ya.* 2009;1(4):24-8 (In Russ.) [Глезер М.Г., Новикова М.В., Проурзина Н.Л., Сайгитов Р.Т. Сравнительная оценка влияния терапии антагонистами кальция фелодипином и амлодипином на баланс водных секторов организма женщины с артериальной гипертензией. Проблемы Женского Здоровья. 2009;1(4):24-8].

20. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., et al. for the Accomplish trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417-28. DOI:10.1056/NEJMoa0806182.
21. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9489):895-906. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
22. Liebson P.R., Grandits G.A., Dianzumba S., et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation.* 1995;91(3):698-706. DOI:10.1161/01.cir.91.3.698.
23. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., 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. HOT Study Group. *Lancet.* 1998;351(9118):1755-62. DOI:10.1016/S0140-6736(98)04311-6.
24. Liu L., Zhang Y., Liu G., et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens.* 2005;23(12):2157-72. DOI:10.1097/01.hjh.0000194120.42722.ac.
25. Ekblom 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;13(3):137-41. DOI:10.1080/08037050410014944.
26. Volpe M. Microalbuminuria screening in patients with hypertension: recommendations for clinical practice. *Int J Clin Pract.* 2008;62(1):97-108. DOI:10.1111/j.1742-1241.2007.01620.x.
27. Herlitz H., Harris K., Risler T., et al. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(11):2158-65. DOI:10.1093/ndt/16.11.2158.
28. Dietz J.D., Du S., Bolten C.W., et al. A number of marketed dihydropyridine calcium channel blockers have mineralocorticoid receptor antagonist activity. *Hypertension.* 2008;51(3):742-8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.103580.
29. Kukes V.G., Ostroumova O.D., Starodubtsev A.K. Calcium antagonists: current aspects of application in cardiology. *Consilium Medicum.* 2006;8(11):113-7 (In Russ.) [Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Стародубцев А.К. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии. *Consilium Medicum.* 2006;8(11):113-17].
30. Iadecola C., Yaffe K., Biller J., et al. American Heart Association Council on Hypertension; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2016;68(6):e67-e94. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000053.
31. Gasecki D., Kwarciany M., Nyka W., Narkiewicz K. Hypertension, brain damage and cognitive decline. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(6):547-58. DOI:10.1007/s11906-013-0398-4.
32. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990;322(22):1561-6. DOI:10.1056/NEJM199005313222203.
33. Launer J.J., Masaki K., Petrovitch H., et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA.* 1995;274(23):1846-51.
34. Köhler S., Baars M.A., Spauwen P., et al. Temporal evolution of cognitive changes in incident hypertension: prospective cohort study across the adult age span. *Hypertension.* 2014;63(2):245-51. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02096.
35. Tzourio C., Dufouil C., Ducimetière P., Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology.* 1999;53(9):1948-52. DOI:10.1212/WNL.53.9.1948.
36. Hajjar L., Catoe H., Sirta S., et al. Cross-sectional and longitudinal association between antihypertensive medications and cognitive impairment in an elderly population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60(1):67-73. DOI:10.1093/geron/60.1.67.
37. Levi Marpillat N., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I., et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens.* 2013;31(6):1073-82. DOI:10.1097/HJH.0b013e3283603f53.
38. Hernandorena I., Duron E., Vidal J.S., Hanon O. Treatment options and considerations for hypertensive patients to prevent dementia. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(10):989-1000. DOI:10.1080/14656566.2017.1333599.
39. Lehl S., Grässel E., Eicke C. Wirkung von Felodipin bei hypertonen Patienten mit leichten Hirnleistungsstörungen in einer randomisierten Doppelblindstudie. *Dtsch Med Wochenschr.* 2000;125(45):1350-5. DOI:10.1055/s-2000-8179.
40. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E., et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):469-80. DOI:10.1016/S1474-4422(10)70066-1.
41. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M., et al. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): an Internet-based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(5):1228-37. DOI:10.1016/S0735-1097(98)00423-9.
42. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M., et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290(21):2805-16. DOI:10.1001/jama.290.21.2805.
43. Stable ischemic heart disease. Clinical guidelines (2016). [cited by Jul 04, 2020]. Available from: <http://crrosminzdrav.ru/#/recomend/133> (In Russ.) [Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации (2016) [цитировано 04.07.2020]. Доступно на: <http://crrosminzdrav.ru/#/recomend/133>].
44. Thadani U. Management of Stable Angina - Current Guidelines: A Critical Appraisal. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016;30(4):419-426. DOI:10.1007/s10557-016-6681-2.
45. Rousan T.A., Mathew S.T., Thadani U. Drug Therapy for Stable Angina Pectoris. *Drugs.* 2017;77(3):265-84. DOI:10.1007/s40265-017-0691-7.
46. Belsey J., Savelieva I., Mugelli A., Camm A.J. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(7):837-48. DOI:10.1177/2047487314533217.
47. Pharmacological group - Calcium channel blockers. Register of Medicines of Russia [cited by Jul 04, 2020]. Available from: https://www.rlsnet.ru/fg_index_id_215.htm (In Russ.) [Фармакологическая группа — Блокаторы кальциевых каналов. Регистр лекарственных средств России [цитировано 04.07.2020]. Доступно на: https://www.rlsnet.ru/fg_index_id_215.htm].
48. Ulbasheva E.A., Namitkov A.M., Kandinsky M.V., Kosmacheva E.D. Clinical patterns of vasospastic angina. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018;7(4):121-7 (In Russ.) [Ульбашева Е.А., Намитков А.М., Кандинский М.В., Космачева Е.Д. Варианты клинического течения вазоспастической стенокардии. *Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний.* 2018;7(4):121-7]. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-121-127.
49. Metcalfe M.J., Chan-Wah-Hak N.S., Jennings K. The effects of treatment with felodipine as a single agent in coronary artery disease. *Br Heart J.* 1989;61(3):258-61. DOI:10.1136/hrt.61.3.258.
50. Sheridan J.V., Thomas P., Routledge P.A., Sheridan D.J. Effects of felodipine on haemodynamics and exercise capacity in patients with angina pectoris. *Br J Clin Pharmacol.* 1987;23(4):391-6. DOI:10.1111/j.1365-2125.1987.tb03067.x.
51. Emanuelsson H., Holmberg S. No adverse effects from high doses of felodipine to patients with coronary heart disease. *Clin Cardiol.* 1985;8(6):329-36. DOI:10.1002/clc.4960080605.
52. Dunselman P., Liem A.H., Verdel G., et al. Addition of felodipine to metoprolol vs replacement of metoprolol by felodipine in patients with angina pectoris despite adequate beta-blockade. Results of the Felodipine ER and Metoprolol CR in Angina (FEMINA) Study. Working Group on Cardiovascular Research, The Netherlands (WCN). *Eur Heart J.* 1997;18(11):1755-64. DOI:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015170.
53. Belsey J., Savelieva I., Mugelli A., Camm A.J. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(7):837-48. DOI:10.1177/2047487314533217.
54. Kotovskaya Yu.V., Bagmanova N.Kh., Milto A.S., et al. Efficiency and tolerance of antihypertensive therapy based on felodipine in patients with arterial hypertension in a hospital setting. *Kardiologia.* 2004;44(3):47-51 (In Russ.) [Котовская Ю.В., Багманова Н.Х., Мильто А.С. и др. Эффективность и переносимость антигипертензивной терапии, основанной на фелодипине, у больных артериальной гипертензией в условиях стационара. *Кардиология.* 2004;44(3):47-51].

About the Authors:

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

Irina A. Alautdinova – MD, PhD, Assistant, Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

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

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

Сведения об авторах

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

Алаутдинова Ирина Анисимовна – к.м.н., ассистент, кафедра терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО

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

Литвинова Светлана Николаевна – к.м.н., доцент, кафедра терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО