

Специално издание

Година IX, Април 2009 год.

MED **INFO**®

ISSN 1313-2466

Специализирано списание за лекари



**FELODIPINE - основни свойства и допълнителни качества
отвъд антихипертензивния ефект**

M **ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И РЕВМАТОЛОГИЯ**



Felodipine

Основни свойства и допълнителни качества отвъд антихипертензивния ефект

Д-р Владимир Желев

УМБАЛ "Стара Загора" - гр. Стара Загора

Блокерите на бавните калциеви канали, по-известни като калциеви антагонисти (КА) са съвременна група медикаменти с множество ефекти върху съдовата система, сърцето и други органи като бъбреци, мозък и др. В последните години се натрупаха данни за възможностите им да повлияват благоприятно процесите на възпалението, повишавайки концентрацията на антиинфламаторния цитокин интерлевкин 10^[1], да променят прогресията на атеросклеротичния процес - проучванията ELSA, PREVENT, CAMELOT^[2,3,4], да подобряват ендотелната функция - ENCORE^[5], да намалят риска от нововъзникнал диабет - FEVER, ASCOT^[6,7]. Поради това те са показани за лечение не само на артериална хипертония (АХ). Много от неблагоприятните им ефекти като възможността да повишат риска от внезапна сърдечна смърт при пациенти с миокарден инфаркт и нестабилна стенокардия^[8], свързана с компенсаторната хиперсимпатикотония провокирана от мощната им вазодилатация, се отнасят само за бързодействащия nifedipine - проучванията HINT и TRENT от 1986 год.^[9,10]. Днес тези неудачи са избегнати с новите препарати и депо форми, които осигуряват плавен и продължителен 24-часов ефект. Съвременните КА от второ и трето поколение по-рядко водят и до обичайните за класа медикаменти отоци, flush и др.

КА са нехомогенна група медикаменти, разделени в три основни химически класа, които се различават значително по своите ефекти върху миоцитите и гладко-мускулните клетки на съдовата стена. Фенилалкиламиновата (верапамилова) и бензотиазепиновата (дилтиаземова) група имат изразени ефекти както върху съдовата стена, водещи до вазодилатация и хипотония, така и върху сърцето с клинична изява - отрицателен хронотропен (брадикардия) и инотропен ефект. Ефектите на дихидропиридиновата (нифедипинова) група са насочени основно към съдовата стена на артериолите и имат изключително хипотензивен ефект, без да потискат миокардния контрактилитет и сърдечната проводимост и възбудимост. Към медикаментите от тази група е насочен интересът на изследователите в последните години и множеството големи клинични проучвания, които ги позиционираха като едни от основните медикаменти за лечение на различни сърдечно-съдови заболявания. Получените доказателства за възможността да променят прогнозата на определени групи пациенти, като напр. на високорисковите хипертоници

в ASCOT-BPLA^[7], доведоха до промени в стратегията на лечение на АХ. Приема се, че КА намаляват общата смъртност, сърдечно-съдовата смъртност, риска от фатален и нефатален инсулт - STONE, INSIGHT, FEVER, ASCOT, CAMELOT^[11,12,6,7,4]. Оказаха се митове, а не реалност предположенията, че КА повишават суицидния риск (*Lindberg G, BMJ, 1998*), гастро-интестиналното кървене (*Pahor M, Lancet, 1996*) и риска от развитие на карциноми (*Pahor M, Lancet, 1996, Fitzpatrick, Cancer, 1997*). Дори във FEVER^[6] пациентите с АХ, които приемат Hydrochlorothiazide и Felodipine имат 36% по-малко злокачествени заболявания от тези, приемащи само Hydrochlorothiazide.

Felodipine е представител на дихидропиридините от второ поколение, характеризира се с:

- Много добър антихипертензивен ефект;
- Доказани ползи при пациенти с ИБС, в частност със стенокардия;
- Други ефекти - върху мозък, бъбреци и др.;



■ Много добър профил на безопасност.

Тези ефекти на Felodipine са свързани с високата му съдова селективност и липса на неблагоприятни ефекти върху сърдечния контрактилитет и проводимост в терапевтични дози.

■ Felodipine при артериална хипертония

Ръководството за лечение на артериалната хипертония от 2007 г. на Европейското кардиологично дружество и Европейското дружество по хипертония дават свобода за избор на медикамент за начално лечение на АХ, водени от идеята, че степента на снижение на артериалното налягане (АН), а не медикаментът, с който се достига, е от първостепенно значение за по-нататъшната прогноза на пациентите. Затова и всички основни групи антихипертензивни медикаменти, в това число и КА, са подходящи за стартова терапия^[13]. Препоръките на британския National Institute of Clinical Excellence и Британската асоциация по хипертония - BHS/NICE от 2006 год. диференцират началното лечение на АХ според възрастта - под и над 55 години. При пациенти над 55-годишна възраст терапията трябва да започне с КА или диуретици поради доказаните им предимства в тази възраст пред ACE инхибиторите и ангиотензин рецепторните блокери^[14] (Фиг. 1). Счита се, че КА по-добре повлияват систолната АХ, типична за по-възрастните пациенти. Това се свързва с ефекта им върху съдовия комплайнс и централното аортно налягане^[27].

Множество клинични проучвания оценяват хипотензивния ефект на Felodipine и всички те еднозначно показват много добри резултати за дози от 2.5 до 20 mg/дневно, като ефектът е дозо-зависим. Felodipine се резорбира напълно в стомашно-чревния тракт. Плазмената му концентрация е правопропорционална на приетата доза (5-20 mg) и достига пикови нива 2.5-5 часа след перорален прием. Trough-to-Peak (Т/Р) съотношение при лечение с Felodipine 5 mg е 89% и 77% съответно за систолното и диастолното АН и обяснява отличния 24-часов ефект при еднократен дневен прием^[15]. Това се потвърждава и при Холтер мониториране на АН при възрастни хипертоници, като на 2-ра и 4-та седмица при терапия с 5-10 mg Felodipine се отчита значима редуция на АН, следваща обичайния денонощен ритъм на АН^[16]. Оценката на "гладкостта" на снижение на АН чрез smoothness

ФИГУРА 1

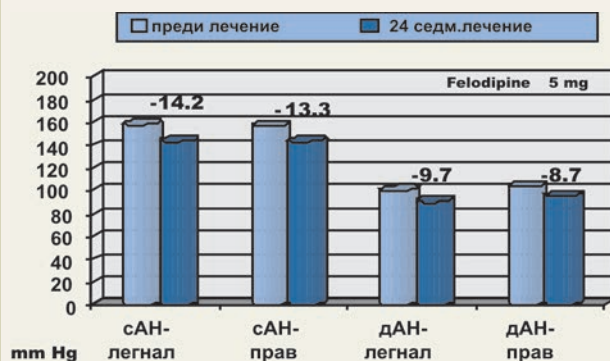
Указания за лечение на АХ на BHS/NICE от 2006 год.



* Ако ACE инхибитора (АСЕи) не се толерира: АРБ – ангиотензин рецепторен блоккер

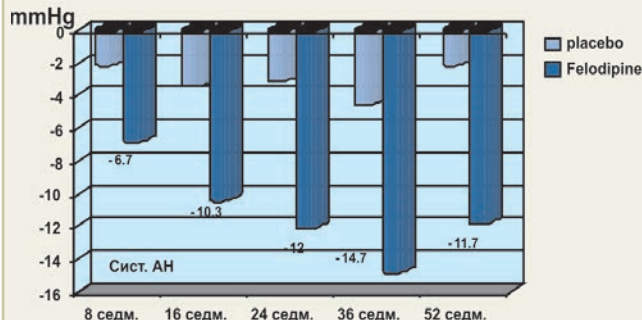
ФИГУРА 2

Ефект върху артериалното налягане



ФИГУРА 3

Ефект върху артериалното налягане при пациенти с изолирана систолна АХ



index показва равномерно понижаване на АН в денонощието. Това е важно, защото пациентите с по-голяма вариабилност на АН са с по-тежки органични увреждания в сравнение с пациентите със сравними стойности на АН, но с по-слабо изразена вариабилност^[29].

ПРОДЪЛЖАВА НА СТР. 3



ПРОДЪЛЖЕНИЕ ОТ СТР. 2

ФИГУРА 4

Сравнение на антиисхемичния ефект на Felodipine и Amlodipine

СТ-сегмент депресия	изход	Amlodipine	Felodipine	p/1	p/2
• Брой пристъпи/24 часа	19.9	2.3	2.4	0.83	<0.001
• Обща продълж. /мин./24ч./	69.8	15.2	15.5	0.53	<0.001
• Ср. продълж. /пристъп/	2.5	1.6	1.4	0.40	<0.001
• Макс. депресия /мм/	-2.1	-1.1	-1.2	0.68	<0.001
• Най-прод. депресия /мин./	-13.2	-3.9	-3.5	0.35	<0.001

p/1 - сравнение между Amlodipine и Felodipine
p/2 - сравнение между Amlodipine и Felodipine с изходните стойности

ФИГУРА 5

Ефект върху липидния профил

24 седм. Лечение с 5 mg Felodipine ER

	изход	след 24 седм.	p
• Общ холестерол (mmol/l)	6.3	6.4	0.98
• Общи триглицериди (mmol/l)	1.6	1.4	0.31
• HDL холестерол (mmol/l)	1.3	1.3	0.03
• LDL холестерол (mmol/l)	4.3	4.3	0.75
• VLDL холестерол (mmol/l)	0.7	1.7	0.57
• Аполипопротеини А1 (mg/dl)	148	140	0.41
• Аполипопротеини В (mg/dl)	111	120	0.51

От литературата е известно, че КА са едни от "най-силните" хипотензивни медикаменти. Изследване на Reuter M et al., потвърждава това^[17] (Фиг. 2). Освен сигнификантното понижаване на систолното и диастолното АН ($p < 0.01$), при лечение с Felodipine не се открива значима разлика в стойностите на налягането в изправено и легнало положение, т.е. не предразполага към ортостатична хипотония, тъй като няма ефект върху венозната капацитивна система, която я предизвиква.

В едно друго голямо клинично проучване HOT^[18], с над 18 000 пациенти се отчита редуция на систолното АН с 20.6 mmHg (от 158.7 mmHg до 138.1 mmHg) и на диастолното АН с 10.1 mmHg (от 92.4 mmHg на 82.3 mmHg).

Добрият хипотензивен ефект на Felodipine е налице и при трудни за лечение групи пациенти, каквито са възрастните с изолирана систолна хипертония. Анализът на Henry Black et al.^[19] от 2001 год. го потвърждава и показва нарастване в хода на терапията на хипотензивния ефект, като максималният ефект е на 9^{мес} (Фиг. 3).

Изследването показва и благоприятно повлияване на качеството на живот на хипертониците, лекувани с Felodipine ($p < 0.01$).

Ефектът на Felodipine върху АН не се различава от този на другите съвременни КА. В много интересно рандомизирано, двойно-сляпо проучване пациентите приемат 5-10 mg Felodipine или 5-10 mg Amlodipine, като след 1 месец медикаментите се сменят. Този кръстосан опит показва еквивалентно понижаване на АН, без да има разлика и в честотата на сърдечната дейност. Не се установява разлика и в честотата на страничните действия^[20].

Важно е да се отбележи, че терапията на АХ с Felodipine не води до повишаване на 24-часовата средна сърдечна честота^[16,23] дори при доза 10 mg, което потвърждава предположенията, че дългодействащите КА могат да снижат АН без да причинят тахикардия^[21]. Това е важно в практиката, тъй като сърдечната честота е важен прогностичен фактор особено при пациенти, при които са налице и други рискови фактори. Felodipine също така редуцира средното 24-часово пулсово налягане (разлика между систолното и диастолното АН)^[16], което е предиктор за общата смъртност и корелира с органните увреди.

■ Felodipine при пациенти със стенокардия

Навлизането на инвазивните методики в лечението на стенокардията промени значително поведението при такива пациенти, но не промени значително дългосрочната прогноза на стабилната ангина пекторис^[22]. Затова медикаментозната терапия си остана базата на терапевтичното поведение при пациенти с исхемична болест на сърцето. Резултатите от терапията на коронарно болни показваха, че дихидропиридиновите КА са сред основните антиисхемични медикаменти. Те намаляват значително случаите на хоспитализация за стенокардия и случаите на реваскуларизация - в CAMELOT съответно с 42% и 27%^[4], в PREVENT съответно с 35% и 43%^[3]. Felodipine като представител на дихидропиридините води до коронарна дилатация предимно на епикардните артерии и артериоли и понижава кислородните нужди на миокарда, намалявайки АН и следнатоварването на сърцето, т.е. променя позитивно отношението O₂ снабдяване/O₂ нужди. Освен това КА за разлика от бета-блокери не провокират, а предпазват от коронарен спазъм и при пациенти с атипична стенокардия на Prinzmetal и други спастични коронаропатии са медикаменти на избор.



Редица изследвания демонстрират добрия ефект на Felodipine при пациенти със стабилна стенокардия^[20,23,24]. При симптоматични болни, на фона на терапия с ББ добавянето на Felodipine води до статистически значимо намаляване на седмичните ангинозни пристъпи, нарастване на времето на натоварване при работна проба, намаляване на максималната ST депресия^[23]. Сравнителните проучвания с други КА не показват разлика в антиишемичния и антиангинозния ефект^[20,23]. Резултатите от рандомизирано, двойно-сляпо, кръстосано сравнение на 5-10 mg Felodipine и 5-10 mg Amlodipine са представени на *Фиг. 4* и показват, че и двата медикамента имат много добър антиангинозен и антиишемичен ефект и не се различават по между си.

Felodipine може да се назначава самостоятелно или в комбинация с другите антиишемични медикаменти, като е особено подходящ при пациенти с нормална или забавена сърдечна честота, съпътстващи периферни съдови заболявания и/или бронхоспастични състояния.

■ Други ефекти

Felodipine при превенция на сърдечно-съдовата смъртност и заболяемост.

Съвременните проучвания върху високо-рискивите пациенти с АХ показваха, че терапията с КА има преимущества пред терапията с бета-блокери и диуретик. В ASCOT хипертониците, лекувани с КА и ACE инхибитор, имат допълнителна редукция на сърдечно-съдовата смъртност с 24%^[7] при еднакво снижение на периферното АН. Тези добри ефекти могат да се обяснят със статистически по-добрия ефект на КА върху централното аортно налягане^[27], а последното има по-голяма прогностична стойност отколкото периферното АН. Досегашният опит в неголеми изследвания показва, че вероятно КА в по-голяма степен от останалите антихипертензивни медикаменти намаляват централното аортно налягане. Друга възможна причина за добрите дългосрочни ефекти при лечение с КА може да е свързана с възможността им да повлияват благоприятно развитието на атеросклерозата^[2,3,4].

В проучването FEVER^[6] добавянето на 5 mg Felodipine към терапията с 12.5 mg Hydrochlorothiazide

при сравнително малко допълнително снижение на АН (около 4/2 mmHg) води до значимо снижение на всички сърдечно-съдови инциденти (-27%), намаление на общата смъртност (-31%), на сърдечно-съдовата смъртност (-33%), на коронарните събития (-32%).

■ Felodipine и сърдечна недостатъчност

Няма доказателства, че терапията на АХ с КА може да повлияе развитието на сърдечна недостатъчност. Във FEVER случаите на новопоявила се сърдечна недостатъчност са с 30% по-малко при пациентите лекувани с Felodipine, въпреки че няма статистическа значимост. Обект на проучвания са ефектите на КА при пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване - "диастолна" сърдечна недостатъчност.

■ Felodipine и левокамерна хипертрофия

Левокамерната хипертрофия (ЛКХ) е независим рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания. Съществуват достатъчно убедителни данни, че редукцията на ЛКХ в хода на лечението на АХ води до подобряване на прогнозата на заболяването и намаляване на усложненията. Известно е също, че различните антихипертензивни медикаменти при еднакво снижение на АН водят до различна по степен редукция на левокамерната хипертрофия, което показва, че генезата ѝ не е свързана само с хемодинамичните промени при АХ. Метаанализите сочат, че КА ефективно снижават ЛКХ и превъзхождат в това отношение диуретиците и бета-блокери и се доближават до ACE инхибиторите (*Schmieder RE et al. 2001, Klingbeil et al. 2003*). Felodipine не се различава от останалите КА и едногодишното лечение с него води до редукция на ЛКХ и намалява риска от поява на нови случаи на ЛКХ^[19].

■ Felodipine и мозъчен инсулт

КА имат благоприятен ефект върху мозъчното кръвоснабдяване. Освен директния им ефект върху съдовия кръвоток и резистентност, те повлияват и структурата на съдовата стена, като подобряват съотношението интима/медия на каротидните артерии^[2,3]. Това предполага и добрия им ефект в профилактиката на мозъчния инсулт при пациенти с АХ. В проучването FEVER^[6], в което са включени 9 800 пациенти на терапия с 12.5 mg Hydrochlorothiazide, при половината от тях е добавен 5 mg Felodipine за сре-



ПРОДЪЛЖЕНИЕ ОТ СТР. 4

ден период 40 месеца. Това е довело до намаляване с 27% на случаите на фатален и нефатален мозъчен инсулт ($p=0.01$), при едно не много голямо допълнително снижение на АН - съответно с около 2 и 4 mmHg за диастолното и систолното АН.

■ Felodipine и бъбреци

КА могат да намалят вазоконстрикцията на аферентните бъбречни артериоли, предизвикана от множество причини и медиатори като ендотелин, тромбоксан и др.^[30,31]. Възможността им да имат ренопротективен ефект е обект на множество изследвания. Проучванията с Felodipine показват, че се намалява бъбречното съдово съпротивление, което води до нарастване на бъбречния кръвоток и повишаване отделянето на вода и соли^[32,33,34]. При други изследвания се установява, че при пациенти с умерена хипертония Felodipine увеличава бъбречния кръвоток и не променя гломерулната филтрация^[35]. При пациенти с бъбречна трансплантация Felodipine показва благоприятни ефекти в ранната фаза^[36], като подобрява функцията на графта. Приемът на Ciclosporine от реципиента на трансплантирания бъбрек може да предизвика бъбречна вазоконстрикция с намаляване на бъбречния кръвоток, гломерулната филтрация и отделянето на натриеви соли. Това пък води до последваща хипертония. При такива пациенти Felodipine подобрява бъбречната хемодинамика, ефективно снижава АН и редуцира страничните ефекти на имunosупресивната терапия^[37,38]. Съществуват данни, че Felodipine може да забави прогресията на хроничните гломерулни и тубулни бъбречни заболявания^[39].

■ Профил на безопасност

Поредица от големи проспективни рандомизирани клинични изпитвания, сравняващи директно калциевите антагонисти с другите антихипертензивни средства, потвърждават безопасността им - INSIGHT, NORDIL, ALLHAT, INVEST, VALUE. Но все по-често пациентите с АХ са полиморбидни, с по няколко други съпътстващи заболявания и рискови фактори - например анализ на *Mancia et al.* от 2004 год. показва, че 86% от хипертониците имат 1 и повече рискови фактори^[28]. Затова и профилът на безопасност е изключително важен в избора на медикация.

■ Felodipine и захарен диабет

Захарният диабет е социално значимо заболяване и неговото съчетаване с АХ значително повишава риска от сериозни сърдечно-съдови инциденти. Известно е също, че терапията на АХ с някои групи медикаменти - бета-блокери и диуретици, повишава риска от новопоявил се диабет. Проучването ASCOT^[7] показва, че 5 годишно лечение базирано на КА и АСЕ инхибитор води до 34% по-нисък риск от новопоявил се захарен диабет спрямо терапия с ББ и диуретик.

Голям метаанализ от 2007 година на 22 клинични проучвания с над 143 000 пациенти^[26] потвърждава, че КА не повишават риска от новопоявил се диабет. Проучванията с Felodipine също не показват промени в нивата на кръвната захар в хода на лечението на АХ^[17].

■ Felodipine и серумни липиди

Нарушенията в мастната обмяна са в основата на развитието и прогресията на атеросклерозата и сърдечно-съдовите заболявания. Затова изборът на медикамент при такива пациенти трябва да бъде съобразен с риска от провокиране на дислипидемия. КА са метаболитно неутрални и не нарушават липидния профил. Шестмесечно лечение с Felodipine не променя основните показатели на мастната обмяна (Фиг. 5)^[17].

■ Поносимост и странични ефекти

Основните странични ефекти и причини за отказ от лечението с КА са свързани със зачервяване, отоци по глезените, замаяност и гингивална хипертрофия. Тези ефекти са значително по-малко в по-новите препарати, които са с депо ефект. Комбинирането на КА с АСЕ инхибитори и/или ангиотензин рецепторни блокери също намалява страничните ефекти. Отоците са по-редки поради предизвиканата от последните венодилатация и редукция на капилярния интерстициален оток.

Сравнителните изследвания на Felodipine с другите съвременни дихидропиридинови КА не показват разлика в честотата на страничните ефекти и поносимостта. Това се потвърждава в сравнително двойно-сляпо, кръстосано проучване на Amlodipine и Felodipine^[20].



Заклучение

Felodipine е ефикасен медикамент за лечение на множество сърдечно-съдови заболявания. Той е особено подходящ при хипертоници над 55-годишна възраст, при изолирана систолна хипертония, при наличието на съпътстващи стенокардия, включително вазоспастична, периферни съдови заболявания, пулмонална хипертония с различна генеза. Терапията с Felodipine би могла да промени прогнозата на пациентите, особено на високорисковите, като намали сериозните усложнения - сърдечно-съдова смъртност, фатален и нефатален инсулт, коронарните събития. Felodipine не води до нарушение на въглехидратната и мастната обмяна и намалява левокамерната хипертрофия. ■

КНИГОПИС:

- Dubey, Hesong Z. Anti-inflammatory action of diltiazem in patients with unstable angina. *Postgrad Med J* 2006; 82:594-597.
- Zanchetti A., Gene Bond M., Henning M., et al. Calcium Antagonist Lacidipine Slows Down Progression of Asymptomatic Carotid Atherosclerosis. Principal Deesulys of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a Randomized, Double-Blind, Long-Term Trial.
- Pitt B., Byington R., Furberg C., et al. Effect of Amlodipine on the Progression of Atherosclerosis and the Occurrence of Clinical Events. The Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT). *Circulation* 2000, 102:1503.
- Nissen et al. *JAMA* 2004; 292:2217-26.
- ENCORE Investigators. *Circulation* 2003; 107:422-8.
- Liu L., Zhang Y., Liu G. et al. A FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 12, 23(12): 2157-72.
- Dahlof B., Sever P. Poulter N. et al. Prevention of cardiovascular events with antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895-906.
- Held PH., Yusuf S., Furberg CD. Calcium channel Blockers in Acute myocardial Infarction and Unstable Angina: an Overview. *BMJ* 1989, 11, 299: 1187-1192.
- Gerstenblith G., Ouyang P., Achuff SC, et al.: Nifedipine in unstable angina: a double-blind randomized controlled trial. *New England Journal of Medicine* 1982; 306 (15): 885-889.
- G. Wilcox, J. R. Hampton, D. C. Banks et al. Trial of early nifedipine in acute myocardial infarction: the Trent study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 November 8; 293(6556): 1204-1208.
- Gong L., Zhang W., Zhu Y. et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens*. 1996 Oct; 14(10): 1237-45.
- Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A., et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). [Clinical Trial, Journal Article, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial *Lancet* 2000 Jul 29; 356(9227):366-72.
- 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187. Lederle RM, Wetzchewald D., Lederle E. Antihypertensive efficacy and trough to peak ratios of Felodipine ER 5 and 10 mg in patients with primary hypertension. *Drug Invest* 1994; 369-76.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2006). Hypertension: management of hypertension in adults in primary care (Quick Reference Guide) London: NICE.
- Lederle RM, Wetzchewald D, Lederle E. Antihypertensive efficacy and trough to peak ratios of Felodipine ER 5 and 10 mg in patients with primary hypertension. *Drug Invest* 1994; 369-76.
- Antonicevich R., Omboni S., Giovani Di Sio et al. Smooth Blood Pressure Control Obtained with Extended-Release Felodipine in Elderly Patients with Hypertension. *Drug Aging* 2002; 19(7):541-551.
- Reuter M., Lorenz H., Verho P. et al. Effects of Felodipine ER, a Dihydropyridine Calcium Antagonist, on Blood Pressure and Serum Lipids. *CMRO* 1998; 14: 2: 97-103. 1414
- Hansson L., Zanchetti A., Carruthers SG et al., for the HOT Study Group. 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; 351:1755-1762.
- Black H. Elliott W., Weber M. et al., *Hypertension*, 2001; 38: 1118-1123.
- Koenig W., Hoher M. Felodipine and Amlodipine in Stable Angina Pectoris; Results of a Randomized Double-Blind Crossover Trial. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1997; 29: 520-524.
- Grossman H, Messerli FH. Effect of calcium antagonist on plasma norepinephrine levels, heart rate and blood pressure. *Am. J Cardiol* 1997;80: 1453-8.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease *N Engl J Med* 2007; 356(15): 1503-16.
- Sangirgio P., Di Pasquale G., Savonito S. et al. Felodipine in chronic stable angina: a randomized double-blind, placebo-controlled crossover study. *European Heart Journal* 1990; 11: 1011-1017.
- Schulte K.L. 24 anti-anginal and anti-ischemic effects with once daily felodipine. A double-blind comparison with nifedipine, twice daily, and placebo in patients with stable exercise induced angina pectoris. *European Heart Journal* 1995; 16: 171-176.
- Scheen AJ. Clinical study of the month. The STOP-2 study of arterial hypertension in the elderly. *Rev Med Liege*. 2000 Jan; 55(1):64-6.
- Elliott W. J., Meyer P. M. *Lancet* 2007; 369: 201-07.
- B. Williams and M O'Rourke A Sub-study of the ASCOT Trial. The Conduit Artery Functional Endpoint (CAFE) study in ASCOT *Journal of Human Hypertension* (2001) 15, Suppl 1, S69-S73.
- Mancia et al. *J Hypertens* 2004; 22:51 7.
- Parati G. et al. *J. Hypertens*. 1994; 12 (suppl 5):S35-S40.
- Loutzenhiser R., Epstein M., Horton C. et al. Reversal of renal and smooth muscle actions of the thromboxane mimetic U-44069 by diltiazem. *Am J Physiol* 1986; 250:F615F626.
- Loutzenhiser R., Epstein M., Hayashi K. et al. Direct visualization of the effects of endothelin on the renal microvasculature. *Am J Physiol* 1990; 258:F61-F68.
- Hulth UL, Katzman PL. Renal effects of acute and long-term treatment with felodipine in essential hypertension. *J Hypertens* 1988; 6:23 1-237.
- Leonetti G., Gradnik R., Terzoli L., et al. Effects of single and repeated doses of the calcium antagonist felodipine on blood pressure, renal function, electrolytes and water balance, and renin-angiotensin aldosterone system in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8: 1243-1248.
- Sluiter HE, Wetzels JFM, Huysmans ITM et al. The natriuretic effect of the dihydropyridine calcium antagonist felodipine: A placebo-controlled study involving intravenous angiotensin II in normotensive volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10(suppl 10):S154-S161.
- Andersson OK, GranCrus G., Hedner T. et al. Systemic and renal hemodynamic effects of single oral doses of felodipine in patients with refractory hypertension receiving chronic therapy with beta-blockers and diuretics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7:54+549.
- Nyberg G., Haljamae U., Herlitz H. et al. Early renal graft function in recipients treated with the calcium channel blocker felodipine. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 28:17-20.
- Madsen JK, Sfirensen SS, Hansen HE et al. Beneficial effect of felodipine on renal hemodynamics and blood pressure in cyclosporine-treated renal transplant recipients during the first three months after transplantation. XVth World Congress of the Transplantation Society, Kyoto, Japan, 1994.
- Pedersen EB, Sfirensen SS, Eiskjaer H et al. Interaction between cyclosporine and felodipine in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1992; 41(suppl 36):S82-S86.
- Murray Epstein. Renal Effects of Calcium Antagonists with a Focus on Felodipine. *Cardiovascular Drug Reviews* 1994; 12:4: 344-356.

Auronal®

(Felodipine)



... когато се нуждаете от жокер!



A97/12.05.05

Реимбурсиран от НЗОК

Отпуска се по лекарско предписание. Дата на последна одобрена кратка характеристика на продукта - 30.09.2008



За пълна информация: Търговско представителство EGIS
София 1000, ул. "Алабин" №56, ет. 6, тел./факс: 02/ 987 60 40