

Эффективность и безопасность применения нового российского амлодипина – препарата Амлорус при артериальной гипертензии

Т.В. Шнюкова¹, Е.А. Власянц², О.И. Боева¹,
Н.Н. Кривенко², М.Х. Байкулова²

¹Государственная медицинская академия,

²Краевой клинический кардиологический
диспансер, Ставрополь

Введение

Для лечения артериальной гипертензии антагонисты кальция (АК) используются с 1969 г. С 1998 г. Объединенный национальный комитет США по выявлению, оценке и лечению повышенного артериального давления (Joint National Committee in the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure – JNC) рекомендует рассматривать АК как одни из препаратов первого ряда для лечения артериальной гипертензии (АГ), преимущественно у лиц в возрасте старше 55 лет и темнокожего населения (лиц негроидной расы и выходцев из стран Карибского бассейна).

При гипертонической болезни плотность кальциевых каналов L-типа увеличена, поэтому применение АК патогенетически оправдано. Гипотензивное действие АК обусловлено их способностью снижать общее периферическое сопротивление за счёт артериальной и артериолярной вазодилатации [3, 9].

Амлодипин обладает антиагрегантными, антитромботическими, антиатеросклеротическими свойствами. [13, 16]. У лиц с высокой вероятностью геморрагических проявлений без мерцательной аритмии и инфаркта миокарда в анамнезе при использовании амлодипина можно обойтись без применения дезагрегантов. Антиатеросклеротические свойства, доказанные посредством использования ультразвукового исследования сонных артерий и коронароангиографии, у амлодипина выраженные значительно, чем у диуретиков (гидрохлортиазид), ингибиторов АПФ (лизиноприл), β-блокаторов (атенолол). [4, 14, 15, 17].

Амлодипин показан при сочетании артериальной гипертензии с рядом других состояний [7, 8, 10, 11]:

- синдром слабости синусового узла, АВ-блокады;
- диастолическая дисфункция левого желудочка;
- митральная или аортальная недостаточность;
- атеросклеротическое поражение мозговых артерий;
- поражение периферических артерий;
- синдром Рейно;
- обструктивные заболевания лёгких;

- почечная недостаточность;
- сахарный диабет с диабетической нефропатией;
- дислипидемия;
- гиперурикемия;
- депрессия;
- беременность.

Известно, что клиренс амлодипина может снижаться у лиц старших возрастных групп. Следовательно, у лиц данной категории желательнее использование более низких доз препарата [2].

Дополнительным преимуществом амлодипина по сравнению с другими АК является его низкая способность вступать в клинически значимые лекарственные взаимодействия. Только при сочетанном использовании амлодипина с ингибиторами цитохрома Р-450 (амиодарон, кларитромицин, эритромицин, циклоспорин, ранитидин, кетоконазол, грейпфрутовый сок) необходимо наблюдение за пациентами (риск гипотензии). Кроме того, для амлодипина не характерен синдром отмены, возникающий при применении дигидропиридинов короткого действия. [6].

Противопоказаниями к назначению амлодипина являются хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса, тахикардия [3, 9, 10]. Как известно, причиной декомпенсации сердечной деятельности при применении дигидропиридинов является задержка жидкости и повышение активности симпатической нервной системы вследствие активной вазодилатации. Из всех дигидропиридиновых производных амлодипин, благодаря своим фармакокинетическим особенностям, обладает наименее выраженными побочными эффектами, так как активация нейромедиаторов происходит в минимальной степени. Для уменьшения вероятности развития подобных осложнений при наличии сердечной недостаточности должна применяться комбинированная терапия, включающая диуретики, чтобы избежать задержки жидкости, и β-блокаторы, ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов, которые устраняют чрезмерную активацию симпатoadrenalной системы [3, 10, 11].

Благоприятные фармакодинамические и фармакокинетические свойства амлодипина обуславливают его широкое применение в медицинской практике. За последнее десятилетие он стал одним из наиболее широко выписываемых препаратов в мире при АГ и стенокардии (более 8 млрд. пациенто-дней лечения) [13]. Высокая востребованность амлодипина объясняет появление на мировом фармацевтическом рынке всё большего числа воспроизведённых препаратов (дженериков). Их количество исчисляется десятками, однако данные об их биоэквивалентности, не говоря уже о терапевтической эквивалентности, практически не публикуются. Между тем известны случаи, когда дженерические препараты не были биоэквивалентными [4]. В литературе есть сведения о биоэквивалентности оригинального Норваска («Pfizer», США) с дженериками Кардиолопином (EGIS, Венгрия) [5] и Амлорусом (Синтез, Россия) [1]. Для норваска и амлодипина в ходе последующего клинического исследования у больных мягкой и умеренной АГ показана терапевтическая эквивалентность [5]. Однако таких примеров немного, чаще всего фармакокинетические характеристики новых дженерических препаратов остаются недоступными широкому кругу клиницистов, что не позволяет им быть уверенными в адекватности назначаемой терапии.

Цель настоящего исследования – определение терапевтической эквивалентности, с одной стороны, дженерика Амлорус (Синтез, Россия) и, с другой стороны, оригинального препарата Норваска

(«Pfizer», США) и дженерика Кардилопина (EGIS, Венгрия).

Материал и методы исследования

Тестируемый препарат – Амлорус, таблетки по 5 мг, производства ОАО «Синтез», Россия. Препараты сравнения – Норваск, таблетки по 5 мг, производства компании «Pfizer», США и Кардилопин, таблетки по 5 мг, производства компании «Egis», Венгрия.

В основную группу (Амлорус) и в группу сравнения (Норваск – 3 пациента и Кардилопин – 17 пациентов) вошли по 20 пациентов с установленным диагнозом: гипертоническая болезнь, II стадия, III степень, высокого или очень высокого риска. В каждой группе было по 10 мужчин и 10 женщин в возрасте от 55 до 76 лет (средний возраст $64,5 \pm 2,4$ и $63,8 \pm 3,2$ года соответственно). У всех женщин прошло не менее 5 лет (7–22 года) с момента наступления климакса, что исключает проблематику перименопаузального периода. В качестве сопутствующей патологии встречались ИБС (25,0 – в основной и 20,0 % – в группе сравнения), сахарный диабет 2 типа (20,0 и 15,0 % соответственно), ожирение I–II степени (по 15 %). У всех пациентов зафиксировано отсутствие тахикардии (исходная – ЧСС менее 90 в минуту, в среднем $64,5 \pm 6,3$ в основной группе и $67,1 \pm 5,9$ в группе сравнения).

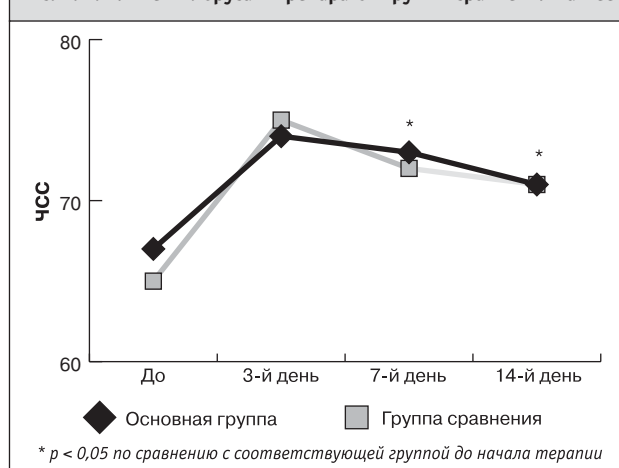
Обязательным условием было отсутствие терапии АК в течение не менее 2-х недель до момента настоящего исследования и отсутствие контроля АД на фоне проводимой терапии (ингибиторы АПФ – 22 больных, диуретики – 24 больных, бв-блокаторы – 8 больных).

Всем больным проводилось стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное исследование, а также контроль АД в течение 14 дней госпитализации трижды в день: в 7, 11 и 19 часов. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. В обязанности пациентов входило сообщать врачу-исследователю о любых изменениях режима и самочувствия во время и после проведения исследования.

Критерии исключения:

- ОИМ или ОНМК менее чем за 6 месяцев до настоящего исследования;
- почечная недостаточность (креатинин более 160 мкмоль/л);
- печёночная недостаточность (повышение уровня трансаминаз в 3 раза и более);

Рис. 1. Влияние Амлоруса и препаратов группы сравнения на ЧСС



- заболевания щитовидной железы с нарушением её функции;
- алкоголизм и наркомания;
- онкопатология.

Статистическая обработка

Все тесты выполнены при ошибке I типа в 95 %. Методами описательной статистики определялись среднее, стандартное отклонение для непрерывных переменных (уровень АД, доза препарата), % для дискретных переменных (частота побочных реакций и жалоб). Сравнение динамики уровня АД и средней эффективной дозы препарата проводилось с использованием двустороннего теста Стьюдента для независимых выборок. Для сравнения дискретных переменных использовался критерий z для относительных величин.

Результаты и обсуждение

В качестве параметров эффективности рассматривали динамику АД (изменение от базового уровня до уровня при окончании исследования) и частоту сердечных сокращений (ЧСС). В качестве параметров безопасности фиксировали число и вид зарегистрированных нежелательных явлений, документированных в соответствии с протоколом исследования.

На момент включения в исследование в основной группе САД составило $148,5 \pm 5,7$ мм рт. ст., ДАД – $94,6 \pm 3,7$ мм рт. ст, в группе сравнения –

Информация о препарате

АМЛУРУС (ОАО «Синтез», Россия)
Амлодипин
Таблетки 2,5 мг; 5 мг; 10 мг

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Артериальная гипертензия (монотерапия или в комбинации с другими антигипертензивными средствами: диуретиками, β -блокаторами, ингибиторами АПФ (ангиотензин-превращающего фермента); стабильная стенокардия, вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала) (монотерапия или в комбинации с другими антиангинальными средствами).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, начальная доза для лечения артериальной гипертензии и стенокардии составляет 5 мг препарата один раз в сутки. При необходимости доза максимально может быть увеличена до 10 мг однократно в сутки. При артериальной гипертензии поддерживающая доза может быть 5 мг в сутки. При вазоспастической стенокардии (стенокардии Принцметала) – 5–10 мг в сутки, однократно. Не требуется изменения дозы при одновременном назначении с тиазидными диуретиками, β -адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Не требуется изменения дозы у пациентов с почечной недостаточностью, у пожилых пациентов начальная доза при артериальной гипертензии может составить 2,5 мг.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В период лечения необходим контроль за массой тела и потреблением натрия, назначение соответствующей диеты.

Необходимо поддержание гигиены зубов и частое посещение стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

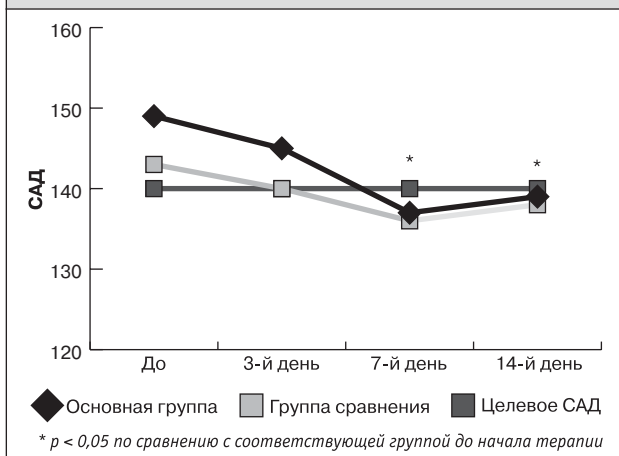
Режим дозирования для пожилых такой же, как и для пациентов других возрастных групп. При увеличении дозы необходимо тщательное наблюдение за пожилыми пациентами.

Несмотря на отсутствие у блокаторов «медленных» кальциевых каналов синдрома «отмены», перед прекращением лечения рекомендуется постепенное уменьшение доз.

Амлодипин не влияет на плазменные концентрации K^+ , глюкозы, триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, мочевой кислоты, креатинина и азота мочевой кислоты.

Разделы: Фармакологические свойства, Противопоказания, Побочное действие, Передозировка, Взаимодействия с другими лекарственными средствами – см. в инструкции по применению препарата.

Рис. 2. Влияние Амлоруса и препаратов группы сравнения на САД

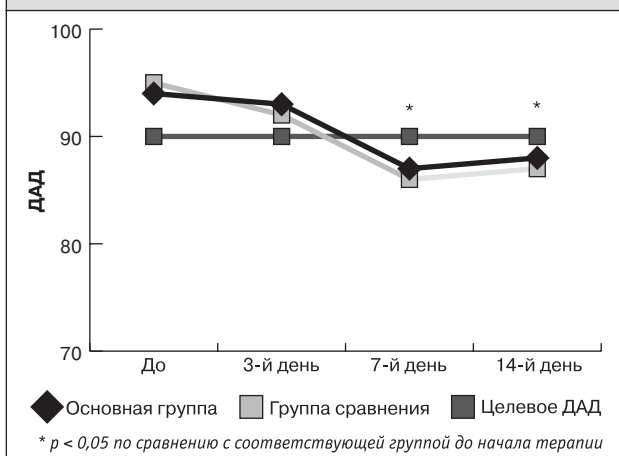


САД $143,4 \pm 5,2$ мм рт. ст., ДАД – $95,3 \pm 3,2$ мм рт. ст. (различия статистически не достоверны). Препараты амлодипина назначались в дозе 5 мг однократно вечером с последующей коррекцией дозы через 3 дня. Известно, что терапевтическая концентрация амлодипина поддерживается в крови в течение 36 часов с соотношением максимум/минимум концентрации 1,5. Дигидропиридиновые антагонисты кальция характеризуются линейной зависимостью эффекта (в т. ч. гипотензивного) от концентрации в плазме крови. Следовательно, у больных с постоянно высокими цифрами АД при необходимости возможно более частое, чем 1 раз в сутки, применение амлодипина.

Несмотря на литературные данные об отсутствии при применении амлодипина повышения ЧСС, зафиксировано возрастание ЧСС к 14 дню приёма с $64,5 \pm 6,3$ до $70,9 \pm 8,5$ в основной и с $67,1 \pm 5,9$ до $71,2 \pm 4,3$ в группе сравнения, при этом ЧСС продолжала оставаться в пределах целевых цифр (менее 77 в минуту). Интересно, что возрастание ЧСС зафиксировано уже с первых суток от начала применения амлодипина, достигало максимума к третьему дню и несколько снижалось, практически не изменяясь, в дальнейшем (рис. 1).

Целевых цифр АД до начала лечения не было зафиксировано ни у одного пациента. Исходно САД составило $148,5 \pm 5,7$ мм рт. ст. в основной и $143,4 \pm 5,2$ мм рт. ст. – в группе сравнения. На фоне проводимой терапии достоверное снижение САД выявлено к концу первой недели терапии ($137,4 \pm 4,2$ и $136,5 \pm 4,4$ мм рт. ст.) с последующим незначительным повышением к 14 дню ($141,2 \pm 3,7$ и $139,6 \pm 3,9$ мм рт. ст.) (рис. 2). По литературным данным, некоторое повышение САД к концу вто-

Рис. 3. Влияние Амлоруса и препаратов группы сравнения на ДАД



**НОВЫЙ
РОССИЙСКИЙ
ПРЕПАРАТ**

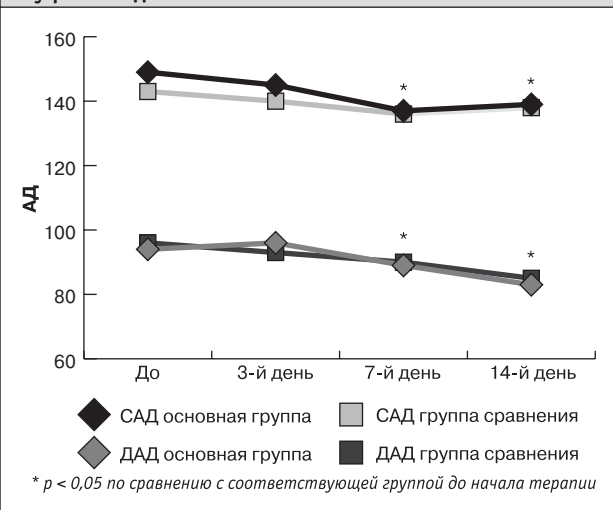
АМЛОРУС
Амлодипин

**Блокатор
"медленных"
кальциевых каналов**



**Удобная форма
выпуска: таблетки
по 2,5 мг, 5 мг, 10 мг**

Рис. 4. Влияние Амлоруса и препаратов группы сравнения на утреннее АД



рой недели применения амлодипина является закономерным, в дальнейшем (к восьмой неделе) САД вновь несколько снижается и сохраняется таким без значимых колебаний (рис. 2).

Изменения ДАД на фоне терапии практически повторяли изменения САД, но с несколько меньшей амплитудой. Исходно ДАД составило $94,6 \pm 3,7$ мм рт. ст. в основной и $95,3 \pm 3,2$ мм рт. ст. в группе сравнения. ДАД снижалось на фоне проводимой терапии до $87,4 \pm 3,2$ и $86,5 \pm 3,4$ мм рт. ст. к седьмому дню лечения с последующим незначительным повышением к 14 дню ($88,0 \pm 2,7$ и $86,9 \pm 3,0$ мм рт. ст.) (рис. 3).

Интересно, что у ряда больных (2 – получавших Амлорус и 3 – кардилопин) значимое снижение АД (в среднем САД на 9,2 и ДАД на 8,6 мм рт. ст.) зафиксировано уже со вторых–третьих суток терапии. Наличие таких пациентов диктует необходимость контроля АД не только 1 раз в неделю (каждый седьмой день), но и в начале лечения (2–3-й день) для уменьшения риска ятрогенной гипотензии.

Все приведенные выше параметры САД и ДАД основаны на врачебном, 11-часовом измерении АД. Известно, что вечерние цифры АД наиболее подвержены колебаниям в зависимости от физической активности больного. В настоящем исследовании анализ вечерних цифр АД продемонстрировал отсутствие значительных, пиковых повышений АД в вечерние часы, что свидетельствует о продолжающемся эффекте используемых лекарственных препаратов. Напротив, наибольшей прогностической значимостью обладает определение утреннего подъёма АД, т. е. прироста АД в период от 5 до 10 ч. утра, определяемого при суточном мониторировании АД. При невозможности многократного выполнения суточного мониторирования АД при динамическом наблюдении для контроля состояния пациента в утренние часы выполняется первое утреннее измерение АД, проводимое при пробуждении пациента. В нашем исследовании первое утреннее измерение АД показало более высокие цифры, чем 11-часовое, практически у всех пациентов, отличаясь на 5–20 мм рт. ст. Ни исходно, ни в течение первых трёх суток ни у одного пациента не было зафиксировано нормальных цифр утреннего АД. В динамике проводимой терапии происходило достоверное снижение и данного параметра, причём, чем выше были исходные цифры, тем значительнее выявленные различия (рис. 4).

Всем больным трижды (до начала лечения, через 7 и через 14 дней) выполняли следующие лабораторные исследования: измерение в сыворотке

крови концентраций глюкозы, калия, креатинина, мочевой кислоты, а также активности АсАТ, АлАТ. Статистически значимых различий получено не было, что подтверждает метаболическую нейтральность применяемой терапии.

Лечение закончили 39 больных (19 человек получали амлодипин, 3 – Норваск и 17 – кардилопин). Один пациент выбыл из-за побочных действий амлодипина (Амлорус) – появление крапивницы на 2-е сутки приёма. Крапивница регрессировала в течение 36 часов на фоне применения сорбентов и антигистаминных препаратов. Известно, что побочные эффекты амлодипина в основном заключаются в появлении отеков, тахикардии, слабости (не зарегистрированных в настоящем исследовании), и только наличие аллергических реакций является абсолютным противопоказанием к применению амлодипинов. Выбывший из настоящего исследования пациент отличался исходно высокой аллергизацией организма (полывалентная лекарственная аллергия – 8 препаратов), ему было выполнено 3 сеанса лечебного плазмафереза, контроль АД обеспечили повышением дозы переносимых препаратов.

Заключение.

В последние годы фармакоэкономические показатели имеют значение, сопоставимое с эффективностью и безопасностью лекарственных препаратов. Экспертами ВОЗ для государственных медицинских учреждений рекомендовано использование качественных (т. е. с доказанными фармацевтической, терапевтической, фармакокинетической биоэквивалентностью) дженерических препаратов. Проспективное сравнительное исследование дженерического препарата амлодипина Амлорус (Синтез, Россия) показало его терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату – Норваск («Pfizer», США) и дженерическому препарату – Кардилопин («Egis», Венгрия).

Литература

- Белопищевская В.Г., Кузнецова А.А., Суханов Я.В., Марцевич С.Ю и др. Новый отечественный антагонист кальция Амлорус: сравнительное фармакокинетическое исследование с Норваском // Трудный пациент 2006; 8: 35–38.
- Коркушко О.В., Саркисов К.Г., Забияка Л.К. и др. Влияние амлодипина на параметры центральной и периферической гемодинамики при гипертонической болезни у пациентов пожилого возраста // Укр кардіол журн 2001; 6: 43–48.
- Кулешова Э.В. Антагонисты кальция в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Санкт-Петербург, «Невский диалект». 2006; 94.
- Леонова М.В. Амлодипин в современных клинических исследованиях // Качественная клиническая практика 2002; 3: 23–30.
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертонией. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования // Российский кардиологический журнал 2004; 4.
- Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии. М.: «Медпрактика». 1996; 784.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шабаява Е.Н. Амлодипин – антагонист кальция третьего поколения // Кардиология 1998; 2: 66–72.
- Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии // Российские рекомендации (второй пересмотр). М.: 2004.
- Свидетельства терапевтической активности амлодипина (Обзор литературы) // М.: Медицина 2003; 2: 86–89.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция // М.: 1997.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Современная классификация антагонистов кальция // Кардиология 1997; 3: 96–99.
- Соколов, А.В., Белоусов Ю.Б., Тищенко И.Ф. Сравнительное фармакокинетическое исследование биоэквивалентности двух пролонгированных лекарственных форм метопролола // Клиническая фармакокинетика 2004; 1: 27–33.
- Ушкалова, Е.А. Фармакологические свойства амлодипина – антагониста кальция последнего поколения // Кардиология 2004; 14: 91.

14. Фельдшера, Н.А. Амлодипин: обзор клинических исследований / Н.А. Фельдшера, Е.Н. Семернин // Качественная клиническая практика 2002; 2: 27–33.

15. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipin: the VALUE randomized trial // Lancet 2004; 363: 9426: 2022–2023.

16. Liao Y., Asakura V., Takashima S. et al. Amlodipin ameliorates myocar-

dial by inhibiting EGFR phosphorylation // Biochem Biophys Res Commun 2005; 327: 1083–1087.

16. Liao Y., Asakura V., Takashima S. et al. Amlodipin ameliorates myocardial by inhibiting EGFR phosphorylation // Biochem Biophys Res Commun 2005; 327: 1083–1087.

17. Randomized two-way single dose, fasting, comparative bioavailability comparative study of amlodipine 10 mg tablets. Anapharm statistical report № 99056. 1999.