

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ АМЛОДИПИНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Маркова Л.И.¹, Радзевич А.Э.¹, Моргун Г.Д.²

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра терапии №1 факультета постдипломного образования¹. Консультативно-диагностический центр поликлиники №214 г. Москвы².

Резюме

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эквивалентности двух препаратов амлодипина (кардилопина и норваска) у больных АГ II-III степени. В исследование были включены 42 человека (средний возраст — $52,1 \pm 3,9$ года), которые, в зависимости от приема кардилопина и норваска, были разделены на 1-ю и 2-ю группы соответственно. В начале исследования и через 6 месяцев проводили ЭхоКГ, ДопплерКГ, УЗДГ. Ежемесячный контроль АД показал, что его целевой уровень достигается и норваском, и кардилопином к концу первого месяца терапии дозой 5-10 мг в сутки, сохраняясь до конца исследования. К концу исследования в обеих группах больных отмечена тенденция уменьшения массы миокарда левого желудочка и увеличения числа пациентов с нормальной геометрией ЛЖ, произошло достоверное улучшение ДФЛЖ. Сниженные исходно показатели линейной скорости кровотока и индекс пульсации, повышенный показатель сосудистого сопротивления в экстракраниальных сосудах через 6 месяцев нормализовались. Показатели в обеих группах носили достоверный характер. Разница в гемодинамических показателях обеих групп была статистически незначимой.

Препарат кардилопин по корригирующему действию на нарушенную у больных АГ гемодинамику, геометрию левого желудочка, мозговой кровоток не уступает норваску и по клиническим характеристикам сопоставим с ним.

Ключевые слова: артериальная гипертония, кардилопин, гипертрофия левого желудочка, мозговой кровоток.

Антагонисты кальция (АК) — препараты, широко применяемые в настоящее время для лечения больных артериальной гипертонией (АГ). Для длительной терапии АГ используют АК пролонгированного действия. Наиболее применяемый препарат — амлодипин, который хорошо себя зарекомендовал с позиций доказательной медицины. Высокая эффективность, хорошая переносимость, удобство назначения (1 раз в сутки) позволили использовать препарат в качестве стандарта АК в многочисленных клинических исследованиях по длительному лечению АГ [1]. Результаты этих исследований (ASCOT, CAMELOT, VALUE, ALLHAT, PREVENT, ACCT, AASK, CAPE) доказали, что препарат имеет мощное антигипертензивное действие, предупреждает сердечно-сосудистые осложнения (ССО), улучшает почечный кровоток, замедляет развитие атеросклероза сонных артерий [1]. На российском рынке появилось значительное количество препаратов амлодипина, выпускаемых различными фармацевтическими компаниями. Одним из препаратов, выгодно отличающим его от других генерических препаратов амлодипина по экономической доступности, является кардилопин, выпускаемый фармацевтической компанией «Egis» (Венгрия). Этот препарат проявил полную биоэквивалентность с оригинальным — амлодипином — при проведении фармакокинетических исследований. Однако наличие биоэквивалентности не предполагает в полной мере клиническую эквивалентность. В

2004 году были опубликованы результаты сравнительного исследования кардилопина и оригинального препарата норваска («Pfizer» США), которые показали, что кардилопин по переносимости и антигипертензивному эффекту не уступает норваску [2]. Для практических врачей представляет интерес не только идентичность антигипертензивного эффекта препаратов, но и клиническая эквивалентность в отношении регресса патологических изменений в пораженных органах-мишенях.

Целью исследования явилось изучение клинической эквивалентности двух форм амлодипина: оригинального препарата — норваска и его генерической формы — кардилопина в отношении регресса гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и коррекции нарушенного мозгового кровотока (МК) у больных АГ II-III степени.

Материал и методы

В исследование были включены 42 человека (18 мужчин и 24 женщины) в возрасте 40 — 66 лет (средний возраст — $52,5 \pm 9,8$ лет) с АГ II-III степени по классификации ЕОГ/ЕОК, 2003 г. [3]. Средний уровень систолического артериального давления (САД) составил $175,4 \pm 8,8$ мм рт.ст., диастолического (ДАД) — $109,8 \pm 9,6$ мм рт.ст. Средняя длительность АГ — $16,9 \pm 7,9$ лет. В исследование не включались пациенты, перенесшие инсульт, тромбоэмболию легочной артерии, инфаркт миокарда в последние 6 месяцев,

Таблица 1

Данные ЭхоКГ у больных артериальной гипертензией на фоне терапии кардилопином и норваском

Показатель	Кардилопин			Норваск			p Δ_1 - Δ_2
	до лечения n=19	через 6 месяцев n=19	$\Delta_1\%$	до лечения n=17	через 6 месяцев n=17	$\Delta_2\%$	
САД мм рт.ст.	164.70±11.30	140.80±10.5*	-14,5*	165.40±11.20	138.50±9.60*	-16,3 *	0,441
ДАД мм рт.ст.	103.40±9.50	91.50±8.80*	-11,5*	104.30±9.80	89.20±6.30*	-14,5*	0,395
ЗС ЛЖ см	1.20±0.28	1.13±0.21	-5.8	1.20±0.32	1.12±0.29	-6.3	0,456
МЖП см	1.26±0.23	1.19±0.20	-5.6	1.27±0.29	1.20±0.21	-5.6	0,395
ИММЛЖ г/м ²	157.50±16.20	144.80±20.30	-8.2	158.60±15.40	142.60±12.60	-9.4	0,418
ОТС	0.49±0.04	0.46±0.03	-6.5	0.49±0.05	0.45±0.04	-7.4	0,454
ФВ %	61.20±9.30	65.70±8.30	+7,4	59.50±8.80	63.90±8.50	+7,4	0,456
ЛП см	4.60±0.64	4.30±0.51	-6.5	4.60±0.72	4.30±0.48	-6.5	0,478
Ve м/с	0.68±0.18	0.72±0.11	+5.9	0.67±0.17	0.75±0.15	+11,9	0,264
Va м/с	0.70±0.16	0.65±0.10	-7,1	0.71±0.15	0.64±0.90	-9,9	0,382
Ve/Va	0.97±0.21	1.10±0.11*	+13,4*	0.94±0.19	1.10±0.17*	+15,0*	0,445
IVRT мс	126.4±17.35	101.50±9.67*	-19,7*	129.20±16.29	100.90±8.97*	-21,9*	0,445

Примечание: $\Delta\%$ - изменения показателя через 6 месяцев; * $p<0.05$ относительно исходного уровня

пациенты, страдающие хроническими заболеваниями печени, органов дыхания, почек, эндокринными и ревматическими заболеваниями. За 10 дней до начала исследования больным отменялись все применяемые ранее препараты, кроме гипотиазида в суточной дозе 12,5 мг, который больные продолжали принимать до конца исследования. Все пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям. В 1-ю группу было включено 22 пациента, во 2-ю – 20, которым в качестве АП были назначены кардилопин и норваск соответственно в начальной суточной дозе 5 мг утром однократно. Через две недели при отсутствии снижения САД на 15-20 мм рт.ст., а ДАД – на 5-10 мм рт.ст., дозу препаратов увеличивали до 10 мг в сутки однократно.

До лечения, в ходе лечения и через 6 месяцев больным проводились клинические исследования, включающие эхокардиографию (ЭхоКГ), ультразвуковую доплерографию сосудов головного мозга (УЗДГ). В течение всего периода исследования больные вели дневник оценки самочувствия, ежемесячно проводился клинический осмотр пациентов.

При проведении ЭхоКГ изучали следующие показатели: диаметр левого предсердия (ЛП), фракцию выброса ЛЖ в систолу (ФВ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ). Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определялась по формуле R.Devereux и соавт. [4]. За нормальные показатели ММЛЖ принимались значения менее 215 г, а индекса ММЛЖ (ИММЛЖ), индексированного к площади поверхности тела, – менее 125 г/м² [5]. Относительную толщину стенок (ОТС ЛЖ) определяли по формуле: $ОТС = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДРЛЖ$. Повышенными считали показатели ОТС более 0,45 [6]. Диастолическую функцию ЛЖ

(ДФЛЖ) оценивали по динамике показателей наполнения и времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT). Трансмитральный кровоток был получен с помощью двухмерной ЭхоКГ. Определялись максимальные скорости раннего диастолического наполнения (V_e м/сек), кровотока в систолу предсердий (V_a м/сек) и отношение этих скоростей (V_e/V_a).

Мозговой кровоток (МК) изучали с помощью УЗДГ. При исследовании общей сонной артерии (ОСА), внутренней сонной артерии (ВСА), позвоночной (ПА) справа и слева, оценивали следующие количественные показатели: пиковую систолическую скорость кровотока (V_{ps}), максимальную конечную диастолическую скорость (V_{ed}), усредненную по времени максимальную скорость кровотока ($TAMX$), индекс периферического сопротивления (RI), индекс пульсации (PI) [7].

Для статистической обработки использовали метод вариационной статистики с применением пакета прикладных программ EXCEL 7,0 для Microsoft и программы для статистического анализа данных – STATISTICA – 5.0. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты

В группе больных, принимавших кардилопин, к концу второй недели лечения цифры САД в целом составили $149,2 \pm 7,6$ мм рт.ст., ДАД – $95,6 \pm 8,9$ мм рт.ст., во второй группе больных САД к этому периоду снизилось до $146,7 \pm 6,9$ мм рт.ст., ДАД – до $93,8 \pm 8,3$ мм рт.ст. Недостаточная коррекция уровня АД на фоне приема 5 мг препарата в сутки потребовала увеличения дозы до 10 мг в сутки в первой группе у 16 пациентов, во второй – у 12. Прием препаратов в обе-

Таблица 2

Динамика показателей мозгового кровотока у больных АГ на фоне терапии кардилопином и норваском

Показатель	Норма показателя	I группа – кардилопин (n=19)			II группа – норваск (n=17)			p Δ_1 - Δ_2
		Исходно	Через 6 мес. лечен.	Δ_1 %	Исходно	Через 6 мес. лечения	Δ_2 %	
Vps см/с ОСА	72,50 ± 15,80	36,28 ± 1,76	40,36 ± 1,72	+11,2*	35,68 ± 1,68	40,62 ± 1,81	+12,0*	0,407
BCA	61,90 ± 14,20	33,49 ± 1,69	38,22 ± 1,92	+14,1*	34,58 ± 2,72	39,72 ± 2,10	+14,9*	0,473
ПА	41,30 ± 10,20	24,75 ± 7,80	28,49 ± 10,5	+15,1*	23,91 ± 6,75	27,84 ± 9,96	+16,4*	0,205
Ved см/с ОСА	18,20 ± 5,10	10,67 ± 2,90	11,78 ± 1,70	+10,4*	11,21 ± 1,99	12,53 ± 1,85	-11,8*	0,447
BCA	20,40 ± 5,90	12,80 ± 1,89	14,96 ± 1,24	+16,9*	12,95 ± 1,75	14,87 ± 1,72	-14,8*	0,432
ПА	12,10 ± 3,70	12,51 ± 2,40	13,49 ± 2,10	+9,8*	12,72 ± 2,20	14,22 ± 1,96	+11,8*	0,344
PI ОСА	2,04 ± 0,56	1,14 ± 0,02	1,28 ± 0,04	+12,3*	1,24 ± 0,09	1,41 ± 0,07	+9,3*	0,340
BCA	1,41 ± 0,50	1,11 ± 0,08	1,32 ± 0,06	+18,9*	1,09 ± 0,06	1,30 ± 0,05	+19,3*	0,488
ПА	1,50 ± 0,49	1,24 ± 0,06	1,32 ± 0,02	+6,5	1,30 ± 0,04	1,40 ± 0,04	+7,7	0,445
RI ОСА	0,74 ± 0,07	0,81 ± 0,08	0,68 ± 0,03	-16,0*	0,81 ± 0,07	0,69 ± 0,09	-15,3*	0,454
BCA	0,67 ± 0,07	0,76 ± 0,07	0,58 ± 0,04	-13,0*	0,77 ± 0,05	0,69 ± 0,04	-11,4*	0,432
ПА	0,70 ± 0,07	0,86 ± 0,08	0,74 ± 0,05	-14,0*	0,91 ± 0,06	0,77 ± 0,05	-15,4*	0,453
TAMX см/с ОСА	28,60 ± 6,80	18,36 ± 1,06	20,64 ± 1,02	+12,0*	18,62 ± 0,96	20,91 ± 1,11	+12,5*	0,454
BCA	20,40 ± 5,50	15,28 ± 1,02	17,16 ± 0,09	+12,5*	16,71 ± 1,09	18,98 ± 1,02	+13,0*	0,454
ПА	12,10 ± 3,60	16,40 ± 5,2	18,99 ± 3,82	+13,8*	17,10 ± 5,30	18,87 ± 6,40	+11,0*	0,304

Примечание: Δ % - изменение показателей через 6 месяцев, * - $p < 0,05$.

их группах больные переносили хорошо. Побочные эффекты к концу второй недели приема препарата в виде умеренного отека лодыжек и голеней (в первой группе у 2-х больных, во второй - у одного), покраснение кожи лица и шеи (первая группа – один больной, вторая – два человека) были идентичными в обеих группах. В связи с этим завершили исследование 19 человек в 1-й группе, 17 – во 2-й.

Целевой уровень АД был достигнут к концу 4-й недели лечения в 1-й группе у 13 больных (70%), во 2-й – у 14 (80%), а к концу исследования целевое АД сохранялось у 14 и 16 человек соответственно.

Исходно в обеих группах больных при ЭхоКГ-исследовании отмечался эксцентрический и концентрический тип ГЛЖ, с преобладанием последнего в 1-й группе – у 13, во 2-й – у 12 больных. На фоне терапии кардилопином и норваском к концу исследования наметилась тенденция к уменьшению ТМЖП, ТЗСЛЖ, однако разница в изменении показателей по двум группам была статистически недостоверной. ИММЛЖ снизился, в среднем, на 8,2% и на 9,4% в 1-й и 2-й группе соответственно. Длительная терапия препаратами амлодипина способствовала снижению показателя ОТС на 6,5% и 7,4% в двух группах, что привело к увеличению числа пациентов с нормальной геометрией левого желудочка на 7% и 8%, соответственно, в 1-й и 2-й группах больных.

При оценке ДФЛЖ к концу шестого месяца терапии выявлен достоверный прирост соотношения V_e к V_a в 1-й и 2-й группе на 13,4% и 15,0% соответственно. Об улучшении ДФЛЖ свидетельствует также достоверное снижение в двух группах IVRT на 19,7% и

21,9%. Данные ЭхоКГ представлены в табл.1.

При анализе исходных показателей УЗДГ в двух группах больных было выявлено снижение линейной скорости кровотока в экстракраниальных сосудах (ОСА, ВСА, ПА) по сравнению с нормальными показателями [7]. Более выраженные изменения касались показателя Vps, который во всех исследуемых сосудах был снижен на 45-50%. Исходно в двух группах отмечалось повышение сосудистого сопротивления, в среднем, в ОСА на 10-11%, в ВСА на 14-14,5%, в ПА на 24-25%, снижение индекса пульсации на 40-41%, 22-22,6%, 19-19,5% соответственно. Через 6 месяцев на фоне стабилизации АД на целевом уровне как в 1-й, так и во 2-й группе обследуемых больных отмечалось достоверное увеличение скоростных показателей в ОСА, ВСА, ПА и снижение периферического сопротивления в исследуемых сосудах. В группе больных, принимавших кардилопин, это проявилось снижением RI в ОСА на 16%, в ВСА – на 13%, в ПА – на 14% и повышением PI на 12,3%, 18,9% и 6,5% в соответствующих сосудах, по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$). При этом, по сравнению с группой больных, принимавших норваск, в ОСА и ВСА было отмечено более выраженное снижение сосудистого сопротивления. В то же время, во 2-й группе превалировало снижение RI в ПА и повышение PI в ВСА и ПА, но разница в показателях, по сравнению с 1-й группой, была статистически недостоверной. Таким образом, результаты проведенных исследований показывают, что кардилопин и норваск оказывали в одинаковой степени благоприятное воздействие на нарушенный у больных АГ мозговой кровоток.

Динамика показателей МК на фоне приема кардилопина и норваска представлена в табл. 2.

Обсуждение

Проведенное исследование является примером клинического сравнения двух препаратов амлодипина: оригинального — норваска и его генерической формы — кардилопина. Результаты исследования продемонстрировали полную клиническую эквивалентность кардилопина и норваска по влиянию на регресс гипертрофии левого желудочка и нарушенный мозговой кровоток у больных АГ. Оба препарата в одинаковой степени через 6 месяцев приема улучшали ДФЛЖ, способствовали снижению массы миокарда гипертрофированного левого желудочка, увеличивая количество больных с нормальной геометрией левого желудочка.

Известно, что у больных АГ с ГЛЖ риск развития инсульта возрастает в 5 раз по сравнению с больными АГ без ГЛЖ [8], поэтому кардиопин так же, как и норваск, уменьшая массу гипертрофированного левого желудочка, способен улучшать прогноз кардио-церебральных осложнений.

У обследованных больных отмечались закономерные нарушения кровоснабжения головного мозга, что проявилось выраженным нарушением реактивности церебральных сосудов и снижением линейной скорости кровотока. Это, очевидно, обусловлено нарушениями в системе ауторегуляции МК, которые усугубляются тяжестью и длительностью АГ. При длительном течении АГ даже незначительные колебания АД могут приводить к срыву ауторегуляторных механизмов, при этом МК начинает пассивно изменяться вслед за повышением АД

[8,9]. Как известно, пациенты с нарушенной церебральной гемодинамикой составляют группу высокого риска церебральных гипоперфузионных осложнений вследствие возможного избыточного снижения АД при проведении антигипертензивной терапии [8]. Снижение МК может спровоцировать различные нарушения мозгового кровообращения. Поэтому следует отдавать предпочтение препаратам, снижающим АД, но не нарушающим МК. Для кардилопина, так же как и для норваска, характерно постепенное снижение АД, что позволило избежать вышеизложенных осложнений. Положительное корректирующее влияние препаратов на МК у больных АГ происходит благодаря снижению сосудистого мозгового сопротивления и восстановлению ауторегуляции МК. Кроме того, и это крайне важно, показана безопасность случайного пропуска приема амлодипина в плане возможного синдрома отмены [10].

Среди появившихся на российском рынке в последние годы воспроизведенных препаратов амлодипина, выпускаемых различными фармацевтическими компаниями, кардиопин — единственный препарат, доказавший свою равноценность норваску по антигипертензивному действию, переносимости, корректирующему влиянию на пораженные органы-мишени у больных АГ.

Поэтому, делая выбор между различными препаратами амлодипина при лечении больных АГ, в случае необходимости его применения, следует отдавать предпочтение наиболее изученному из них не только в отношении фармакокинетики, но и с точки зрения терапевтической эквивалентности. Этим требованиям в полной мере отвечает кардиопин.

Литература

1. Моисеев С.В. Амлодипин: новые данные контролируемых исследований. //Клиническая фармакология и терапия.-2003,- №12,-с.59-62.
2. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования //Российский кардиологический журнал.-2004,-№4,-с.53-57.
3. Guidelines Committee.2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. //J. Hypertens.-2003,-21,-p.1011-1053.
4. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings //Am. J. Cardiology.-1986,-211,-p.450-458.
5. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Алехин М.Н., Батыралиев Т.А., Стеценко Т.М. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть II .Прогностическое значение гипертрофии левого желудочка //Кардиология.-2003,-№11,-с.98-101.
6. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Алехин М.Н., Батыралиев Т.А., Стеценко Т. М. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть I. Критерии диагностики гипертрофии левого желудочка и её распространенность //Кардиология.-2003,-№10,с.99-104
7. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. - Москва, 1998,-с.70-90
8. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Максимова М.Ю. и др. Концептуальные основы профилактики сосудистых заболеваний головного мозга //Клиническая фармакология и терапия.-2004,-№3,-с.35-43.
9. Радзевич А.Э., Резников К.М., Куликов Ю.А. Ишемические поражения головного мозга: классификация, диагностика, лечение //Харьковский медицинский журнал.-1996, -№ 13,-с.16-21
10. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Антагонисты кальция пролонгированного действия в лечении артериальной гипертензии //Русский медицинский журнал.-2002,-№10,-с.442-445.

Abstract

The study was focused on clinical equivalence of two amlodipine medications (cardilopin and norvasc) in patients with Stage I-III arterial hypertension (AH). Forty-two patients (mean age 52.1 ± 3.9 years) were divided into two groups, according to cardilopin or norvasc administration. At baseline and 6 months later, echocardiography (EchoCG), Doppler cardiac and vessel sonography were performed. Monthly blood pressure (BP) control demonstrated that BP target level was achieved by the end of Month One and sustained till the study's end, at similar doses of norvasc and cardilopin (5-10 mg/d). By the end of the study, left ventricular (LV) myocardial mass reduced, and prevalence of normal LV geometry increased, with significant improvement in LV diastolic function in both groups. Initially decreased linear blood flow parameters and pulse index, as well as increased extracranial vascular resistance, normalized by 6 months. Hemodynamic parameters were similar in both groups.

According to its beneficial influence on initially disturbed hemodynamics, LV geometry and cerebral blood flow in AH patients, cardilopin is as effective as norvasc.

Keywords: Arterial hypertension, cardilopin, left ventricular hypertrophy, cerebral blood flow.

Поступила 15/03-2005