

# Динамика артериального давления у больных гипертонической болезнью на фоне терапии препаратами амлодипина Норваск и Короним по данным суточного мониторинга

И.Р. Мавлянов, Л.Т. Даминова, Э.М. Акмалова

Ташкентская медицинская академия, кафедра клинической фармакологии, Ташкент, Узбекистан

Мавлянов И.Р. — доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии Ташкентской медицинской академии; Даминова Л.Т. — доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии Ташкентской медицинской академии; Акмалова Э.М. — аспирант кафедры клинической фармакологии Ташкентской медицинской академии.

**Контактная информация:** Ташкентская медицинская академия, кафедра клинической фармакологии, ул. Фароби, д. 2, Ташкент, Узбекистан, 100109. E-mail: gavhar72@inbox.ru (Мавлянов Искандар Рахимович).

## Резюме

**Цель исследования** — сравнительная оценка влияния препаратов Норваск и Короним на динамику артериального давления (АД) при суточном мониторинровании АД (СМАД) у больных гипертонической болезнью (ГБ). **Материалы и методы.** Обследовано 69 больных ГБ II стадии, степень артериальной гипертензии (АГ) 2, риск сердечно-сосудистых осложнений 2, в возрасте от 48 до 65 лет. Средний возраст женщин составил  $56 \pm 2,5$  года, мужчин —  $54 \pm 2,4$  года. Средняя продолжительность повышения АД составила от 2 до 5 лет. Больные были разделены на 2 группы: 1-ю группу ( $n = 36$ ) составили больные, получавшие препарат Короним (амлодипин 5 мг в сутки); 2-ю группу ( $n = 33$ ) — больные, получавшие препарат Норваск (амлодипин 5 мг в сутки). **Результаты.** В течение шестинедельной терапии препаратами амлодипина Норваск и Короним у больных мягкой и умеренной АГ достигнута положительная динамика основных показателей суточного профиля АД. Антигипертензивные эффекты Коронима и Норваска у больных мягкой и умеренной АГ по изученным показателям СМАД сопоставимы.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, амлодипин.

## 24-hour blood pressure in hypertensive patients treated with Amlodipine (Norvasc/Coronim)

I.R. Mavlyanov, L.T. Daminova, E.M. Akmalova

Tashkent Medical Academy, Clinical Pharmacology Department, Tashkent, Uzbekistan

**Corresponding author:** Tashkent Medical Academy, Clinical Pharmacology Department, 2 Farobi st., Tashkent, Uzbekistan, 100109. E-mail: gavhar72@inbox.ru (Iskandar R. Mavlyanov, MD, PhD, Professor at Clinical Pharmacology Department at Tashkent Medical Academy).

## Abstract

**Objective.** To evaluate the influence of drugs Norvasc and Coronim on indices of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in hypertensive patients. **Design and methods.** 69 patients with essential hypertension II degree (ESH/ESC, 2007) of 48 to 65 years old, were included. Depending on the antihypertensive therapy they were divided into 2 groups: group 1 ( $n = 33$ ) included patients treated with Coronim (amlodipine 5 mg/day) for 6 weeks, and group 2 ( $n = 31$ ) was formed by patients treated with Norvasc (amlodipine 5 mg) for 6 weeks. ABPM was performed to all subjects before and after 6 weeks of treatment. **Results.** Both drugs reduce mean 24-hour SBP and DBP, and the effects are comparable.

**Key words:** hypertension, 24-hour blood pressure monitoring, amlodipine.

*Статья поступила в редакцию: 24.12.09. и принята к печати: 20.04.11.*

## Введение

На сегодняшний день артериальная гипертензия (АГ) — один из важнейших модифицируемых факторов риска мозгового инсульта, ишемической болезни сердца и главная причина преждевременной смерти в развитых странах. Основой рациональной антигипертензивной

терапии является максимальное снижение развития осложнений АГ и смертности больных. Это достигается длительной терапией, одной из задач которой является снижение артериального давления (АД) до целевого уровня [1–2].

Антагонисты кальция (АК) используются при лечении сердечно-сосудистых заболеваний в течение более

40 лет. Имеющиеся данные доказательной медицины, касающиеся антагонистов кальция, находят отражение в постоянно обновляющихся международных рекомендациях по лечению АГ [3–5]. В ходе большинства исследований использовались дигидропиридиновые антагонисты кальция второго и третьего поколений. По результатам 9 исследований, в которых АК сравнивались с другими препаратами у более чем 68000 больных, АК сопоставимы с препаратами других классов по эффективности профилактики основных неблагоприятных исходов АГ. Наиболее изученным из АК является амлодипин, получивший широкое распространение в клинической практике [2, 6].

На фармацевтическом рынке нашей страны, наряду с оригинальным препаратом амлодипина Норваск, имеется ряд дженерических лекарственных средств. Как известно, дженерики не всегда могут быть идентичными оригиналу по эффективности и безопасности. Так, согласно данным различных авторов, фармакокинетические параметры оригинальных и дженерических лекарственных препаратов могут различаться в диапазоне  $\pm 20$ –30 %. Вполне естественно, что эти количественные различия показателей фармакокинетики во многом могут определять их фармакодинамические эффекты. Клинические исследования по изучению эффективности сравниваемых препаратов могут дать ответ по их терапевтической эквивалентности [1, 7]. Делая выбор между различными дженериками (а именно они, исходя из реальной социально-экономической ситуации, доминируют на рынке лекарственных препаратов в нашей стране), безусловное предпочтение следует отдавать тем из них, которые доказали свою терапевтическую взаимозаменяемость с оригинальным препаратом в сравнительных исследованиях.

#### Цель исследования

Цель исследования — сравнительная оценка влияния препаратов Норваск и Короним на динамику АД при суточном мониторировании АД (СМАД) у больных гипертонической болезнью.

#### Материалы и методы

Под наблюдением находились 69 больных гипертонической болезнью I стадии, степень АГ 2, риск сердечно-сосудистых осложнений — 2, в возрасте от 48 до 65 лет. Диагноз ставился на основании рекомендаций ESH/ESC (2007), ВНОК (2008) и национальных рекомендаций по диагностике и лечению АД [3, 7–8]. Всего среди больных было 37 женщин и 32 мужчины. Средний возраст женщин составил  $56 \pm 2,5$  года, мужчин —  $54 \pm 2,4$  года. Средняя продолжительность болезни (повышения АД) составила от 2 до 5 лет. Гипертрофия левого желудочка по данным эхокардиографического исследования была выявлена у 60 больных (86,9 %), локальное сужение артерий сетчатки при осмотре глазного дна наблюдалось у 33 (47,8 %) больных.

В исследование не включались больные с симптоматической и злокачественной формами АГ, перенесшие острые нарушения мозгового кровообращения и

инфаркты миокарда, с хронической недостаточностью кровообращения, нарушениями ритма, сахарным диабетом, с заболеваниями печени и почек в стадии обострения. До включения в исследование больные не получали постоянную антигипертензивную терапию, прием лекарственных препаратов носил эпизодический характер («только при повышении АД»). При этом 22 (34,3 %) больных принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), 20 (31,2 %) больных — бета-блокаторы, а остальные — препараты раувольфии.

В ходе проводимого исследования в зависимости от принимаемого антигипертензивного препарата больные были разделены на 2 группы: 1-ю группу ( $n = 36$ , женщин — 19, мужчин — 17) составили больные, получавшие препарат Короним (амлодипин 5 мг) производства фирмы ИП «NOBEL PHARMSANOAT» РУз по 1 таблетке 1 раз в день после еды в течение 6 недель; во 2-ю группу ( $n = 33$ , женщин — 17, мужчин — 15) вошли больные, получавшие Норваск (амлодипин 5 мг) производства фирмы «ПФАЙЗЕР Эйч Си Пи Корпорейшн» по 1 таблетке 1 раз в день после еды в течение 6 недель. В обеих изучаемых группах все больные были сопоставимы по возрасту и полу. На второй неделе исследования 3 больных (1 женщина, 2 мужчин) из 1-й группы и 2 больных (мужчины) из 2-й группы были исключены из исследования в связи с необходимостью увеличения дозы препаратов до 10 мг или добавления второго препарата для достижения целевого уровня АД.

Результаты антигипертензивного эффекта оценивались по окончании 6-недельной терапии. СМАД проводили с помощью аппарата «Cardio Soft» по стандартной схеме с измерением АД в дневное время с интервалом 15 минут, в ночное — 30 минут. По данным СМАД определялись: средние значения систолического, диастолического АД за сутки, дневные и ночные часы (соответственно среднесуточное систолическое артериальное давление (Ср.сут.САД), среднедневное (Ср.дн.САД, Ср.дн.ДАД) и средненочное систолическое и диастолическое артериальное давление (Ср.сут.САД и Ср.сут.ДАД, Ср.н.ДАД); показатели индекса нагрузки временем (ИНВ САДд, ИНВ САДн, ИНВ ДАДд, ИНВ ДАДн), показатели вариабельности САД и ДАД в дневное и ночное время суток (Вар САДн, Вар САДд, ВарДАДн, ВарДАДд). Перед установкой и снятием монитора проводилось сравнение показателей аппарата с одномоментно определенными показаниями механического стандартизированного тонометра. Во всех случаях расхождение для САД и ДАД не превышали 5 мм рт. ст.

Полученные в ходе исследования результаты обрабатывались общепринятыми методами статистики на компьютере IBM PC при помощи пакета «Excel — 5/95». Определяли выборочное среднее арифметическое —  $\bar{X}$ ; выборочное среднее квадратическое (стандартное) отклонение  $SD$ . Результаты представлены в виде  $\bar{X} \pm SD$ . Достоверность межгрупповых различий оценивалась с помощью  $t$ -критерия Стьюдента, различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Под влиянием проводимой терапии наблюдалось существенное улучшение клинического состояния больных — снижение частоты жалоб церебрального, кардиального и астеноневротического характера. Выраженных побочных эффектов препаратов, которые послужили бы причиной выбывания больных из исследования, не наблюдалось. Такие нежелательные эффекты, как легкие диспептические явления, головная боль, наблюдались у 7 больных в первой группе и у 8 больных во второй группе, они имели место в начале лечения и в последующем исчезали без целенаправленной коррекции. Следует отметить сопоставимость частоты данных побочных эффектов Коронима с оригинальным амлодипином.

На фоне 6-недельной терапии Коронимом (1-я группа) и Норваском (2-я группа) отмечен выраженный антигипертензивный эффект. По данным СМАД все показатели АД исходно в обеих группах были сопоставимы. Через 6 недель ср.сут.САД в 1-й группе снизилось до  $135,4 \pm 3,9$  мм рт. ст., во 2-й группе — до  $124,0 \pm 1,8$  мм рт. ст., ср.сут.ДАД в 1-й группе — до  $83,3 \pm 3,2$  мм рт. ст., во 2-й группе — до  $76,4 \pm 1,6$  мм рт. ст. Также наблюдалось значительное снижение показателей ср.дн.САД, ср.дн.ДАД, ср.сут.ДАД, ср.н.САД, ср.н.ДАД в обеих группах больных (табл. 1).

Таким образом, снижение АД оставалось статистически значимым в течение 24 часов, что свидетельствует об адекватной антигипертензивной эффективности препаратов амлодипина. Это отражено в ряде исследований.

Так, в исследовании ALLHAT и VALUE антагонисты кальция оказались сопоставимыми по эффективности с диуретиками, ингибиторами АПФ и блокаторами ангиотензиновых рецепторов, а в некоторых ситуациях и предпочтительнее [9–10]. В открытом многоцентровом исследовании КАРДИНАЛ продемонстрированы эффективность и безопасность монотерапии кардилопина у пациентов с АГ 1–2 степени [4].

Как видно из полученных результатов, оба изучаемых препарата амлодипина обеспечивали снижение исходно повышенных показателей средних величин САД, ДАД. При этом эффект отечественного препарата Короним несколько уступал эффекту оригинального препарата Норваск, однако эта разница не носит статистически значимого характера (табл. 1).

Для количественной оценки величины «нагрузки давлением», оказываемой на органы-мишени повышенным давлением изучались величины индекса нагрузки временем (ИНВ) в дневное и ночное время суток. Показатель ИНВ определяет процент времени, в течение которого величины АД превышают критический («безопасный») уровень. В настоящее время принято использовать в качестве критического дневное АД 140/90 мм рт. ст. и ночное — 120/80 мм рт. ст. [4, 9]. В нашем исследовании ИНВ САД в 1-й группе снизилось с  $73,3 \pm 5,6$  до  $30,8 \pm 2,9$  %, во 2-й группе — с  $68,2 \pm 6,3$  до  $24,8 \pm 5,7$  %. ИНВ ДАД в 1-й группе снизилось с  $69,3 \pm 4,9$  до  $36,0 \pm 3,7$  %, во 2-й группе — с  $65,4 \pm 7,2$  до  $30,7 \pm 3,7$  %. Схожая положительная динамика на-

Таблица 1  
ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ КОРОНИМОМ И НОРВАСКОМ (М ± m)

| Показатели              | Исследуемые группы больных       |                                |                                  |                                   |
|-------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
|                         | 1-я группа — Короним<br>(n = 33) |                                | 2-я группа — Норваск<br>(n = 31) |                                   |
|                         | До лечения                       | 6 недель                       | До лечения                       | 6 недель                          |
| Ср.сут.САД (мм рт. ст.) | $159 \pm 5$                      | $135 \pm 4$ * ( $\Delta$ %15)  | $154 \pm 4$                      | $124 \pm 2$ *,** ( $\Delta$ % 19) |
| Ср.сут.ДАД (мм рт. ст.) | $98 \pm 5$                       | $83 \pm 3$ ( $\Delta$ %13)     | $93 \pm 3$                       | $76 \pm 2$ * ( $\Delta$ % 18)     |
| Ср.дн.САД (мм рт. ст.)  | $164 \pm 5$                      | $140 \pm 2$ * ( $\Delta$ % 15) | $158 \pm 4$                      | $129 \pm 2$ *,** ( $\Delta$ % 18) |
| Ср.дн.ДАД (мм рт. ст.)  | $101 \pm 6$                      | $87 \pm 3$ ( $\Delta$ % 14)    | $97 \pm 3$                       | $80 \pm 2$ * ( $\Delta$ % 18)     |
| Ср.н.САД (мм рт. ст.)   | $153 \pm 6$                      | $128 \pm 3$ * ( $\Delta$ % 16) | $146 \pm 5$                      | $119 \pm 2$ * ( $\Delta$ % 19)    |
| Ср.н.ДАД (мм рт. ст.)   | $90 \pm 5$                       | $77 \pm 6$ ( $\Delta$ % 14)    | $86 \pm 3$                       | $72 \pm 2$ * ( $\Delta$ % 15,4)   |
| Вар САДд                | $16 \pm 2$                       | $14 \pm 2$ (16 %)              | $16 \pm 3$                       | $13 \pm 3$ (20 %)                 |
| Вар САДн                | $13 \pm 4$                       | $11 \pm 4$ (15 %)              | $14 \pm 4$                       | $11 \pm 4$ (16 %)                 |
| Вар ДАДд                | $11 \pm 4$                       | $9 \pm 3$ (12 %)               | $12 \pm 3$                       | $10 \pm 3$ (14 %)                 |
| Вар ДАДн                | $11 \pm 3$                       | $10 \pm 2$ (5 %)               | $11 \pm 3$                       | $10 \pm 3$ (7 %)                  |
| ИНВ САДд, %             | $73 \pm 6$                       | $31 \pm 3$ * (58 %)            | $68 \pm 6$                       | $25 \pm 6$ * (64 %)               |
| ИНВ САДн, %             | $75 \pm 3$                       | $41 \pm 3$ * (45 %)            | $72 \pm 4$                       | $36 \pm 5$ * (50 %)               |
| ИНВ ДАДд, %             | $69 \pm 5$                       | $36 \pm 4$ * (48 %)            | $65 \pm 7$                       | $31 \pm 4$ * (53 %)               |
| ИНВ ДАДн, %             | $69 \pm 7$                       | $35 \pm 4$ * (49 %)            | $67 \pm 6$                       | $30 \pm 4$ * (55,8 %)             |

**Примечание:** Ср.сут.САД/Ср.сут.ДАД — среднесуточное систолическое/диастолическое артериальное давление; Ср.дн.САД/ДАД — среднедневное систолическое/диастолическое артериальное давление; Ср.н.САД/ДАД — средненочное систолическое/диастолическое артериальное давление; Вар САДд/Вар САДн — вариабельность систолического артериального давления днем/ночью; Вар ДАДд/Вар ДАДн — вариабельность диастолического артериального давления днем/ночью; ИНВ САДд/ИНВ САДн — индекс нагрузки временем систолического артериального давления днем/ночью; ИНВ ДАДд/ИНВ ДАДн — индекс нагрузки временем диастолического артериального давления днем/ночью; \* —  $p < 0,05$  по сравнению с показателями до лечения; \*\* —  $p < 0,05$  между сравниваемыми группами.

блюдалась по показателям ИНВ САДн и ИНВ ДАДн в обеих группах (табл. 1).

Важным результатом антигипертензивной терапии явилось то, что под влиянием проводимой терапии наблюдалось снижение variability АД в дневное и ночное время суток в обеих группах больных. Критическими значениями временных нормативов variability АД считались 15/14 мм рт. ст. (день/ночь) для САД и 15/12 мм рт. ст. (день/ночь) для ДАД [4, 9]. Повышенная variability АД ассоциируется с изменениями органов-мишеней. По данным, полученным в отделе артериальных гипертензий НИИ кардиологии РКНПК, в группе больных с мягкой формой гипертонической болезни и повышенной variability АД в сравнении с больными с нормальной variability АД (при одинаковом уровне АД по методу Короткова и средних величин АД по данным СМАД) отмечается существенное увеличение частоты атеросклеротических изменений сонных артерий, изменений микрососудов глазного дна, эхокардиографических признаков гипертрофии левого желудочка [5, 10].

Следовательно, снижение величин ИНВ и variability АД при применении препаратов амлодипина может свидетельствовать об их потенциальном органопротективном действии, что согласуется с результатами ряда рандомизированных контролируемых исследований, демонстрирующих эффективность антагонистов кальция по влиянию на органы-мишени и профилактике основных неблагоприятных исходов [11, 13].

### Заключение

Результаты проведенного исследования показывают, что в процессе шестинедельной терапии препаратами амлодипина Норваск и Короним у больных мягкой и умеренной АГ достигается значимая положительная динамика основных показателей суточного профиля АД.

Дженерический препарат амлодипина Короним по влиянию на динамику АД по данным СМАД сопоставим с оригинальным амлодипином Норваском.

### Литература

1. Курбанов Р.Д., Елисеева М.Р. Современные принципы диагностики и лечения артериальной гипертензии. Пособие для врачей. — Ташкент: Узбекистан, 2007. — С. 40.
2. Blood pressure lowering treatment trialists collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials // *Lancet*. — 2003. — Vol. 362, № 9395. — P. 1527–1535.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Комитет экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов // *Кардиоваск. терапия и профилактика*. — 2008. — Прил. 2. — 34 с.
4. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25, № 6. — P. 1105–1187.
5. Вышинская И.Д., Патарая С.А., Преображенский Д.В., Скорик А.В. Антагонист кальция 3 поколения амлодипин: особенности клинической фармакологии и терапевтическое применение // *Рус. мед. журн.* — 2008. — Т. 16, № 11. — С. 1524–1532.
6. Олейников В.Э., Герасимов А.С., Матросова И.Б. и др. Интегральная оценка органопroteкции при длительной антигипертензивной терапии амлодипином // *Клинич. фармакология и терапия*. — 2008. — Т. 17, № 4. — С. 47–53.
7. Белоусов Ю. Дженерики — мифы и реалии // *Ремедиум*. — 2003. — № 4. — С. 4–9.
8. Марцевич С.Ю., Кушитенко 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 // *Рос. кардиол. журн.* — 2004. — № 4. — С. 53–56.
9. Карпов Ю.А., Деев А.Д. Российские клинические исследования: КАРДИНАЛ-кардиопин: эффективность и качество жизни при артериальной гипертензии // *Кардиология*. — 2008. — Т. 48, № 10. — С. 13–18.
10. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепникова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления при гипертензии. Метод. вопр. — Москва, 1999. — 52 с.
11. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. — М.: Медицина, 1999. — С. 234.
12. Devereux R., Palmieri V., Sharpe N. et al. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension: the prospective randomized enalapril study evaluating regression of ventricular enlargement (preserve) trial // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104, № 11. — P. 1248–1254.
13. Terpstra W., May J., Smit A. et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial // *J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 19, № 2. — P. 303–309.
14. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial // *J. Am. Med. Assoc.* — 2002. — Vol. 288, № 23. — P. 2981–2997.
15. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E. et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial // *Lancet*. — 2004. — Vol. 363, № 9426. — P. 2049–2051.