Изучение клинической эффективности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертонией и ожирением: результаты рандомизированного, перекрестного исследования

Бубнова М. Г., Кузнецова И. В., Аронов Д. М., Выгодин В. А., Красницкий В. Б.
ФГБУ "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить влияние двух препаратов амлодипина — оригинального и генерического на уровни артериального давления (АД), в т.ч. в условиях изометрической нагрузки, метаболические параметры и некоторые факторы атеротромбогенеза у больных артериальной гипертонией (АГ) с ожирением.

Материал и методы. Были включены 30 пациентов с АГ 1 и 2 степеней и ожирением; после 2-недельного периода "отмывания" их рандомизировали в группу оригинального амлодипина и группу генерического амлодипина (ГА). Начальная доза 5 мг и через 2 нед. увеличение до 10 мг при недостижении целевого АД (<140/90 мм рт.ст.). После завершения курса лечения первым препаратом и последующего 2-недельного "отмывания" выполняли аналогичный курс терапии, но уже с другим препаратом (рандомизированное, перекрестное исследование). Общая продолжительность приема каждого препарата 6 нед. Проводили клиническое обследование и суточное мониторирование АД (СМАД), выполняли ручную изометрическую пробу, определяли концентрации липидов и липопротеидов, глюкозы и инсулина, оценивали агрегацию тромбоцитов (Тр) спонтанную и под воздействием аденозиндифосфата (АДФ) и адреналина в разных концентрациях, применялись опросники качества жизни, госпитальная шкала тревоги и депрессии.

Результаты. Через 6 нед. отмечали снижение уровней систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, измеряемых в сидячем положении больного, при приеме Норваска® на 21,7±8,2 мм (p<0,001) и на 12,3±4,6 мм рт.ст. (p<0,001), а при приеме ГА на 18,8±5,8 мм рт.ст. (p<0,001) и 11,3±5,6 мм рт.ст. (p<0,001). На фоне обоих препаратов амлодипина имелось сравнимое снижение уровней АД по данным СМАД. Это сочеталось с уменьшением частоты сердечных сокращений (ЧСС) в положении больного сидя на 4,2±6,4 уд./мин (p=0,002) на Норваске® и на 3,3±4,4 уд./мин (p=0,004) на ГА. После 6 нед. приема Норваска® и ГА отмечено снижение средних уровней САД/ДАД на пике изометрического напряжения: на 20,2±11,6/10,2±5,2 мм рт.ст. (p<0,001) и на 14,7±9,7/9,2±11,6 мм рт.ст. (p<0,001), соответственно. При этом средний пиковый уровень САД снижался в большей степени на препарате Норваск®. В ответ на изометрическую нагрузку после приема Норваска® произошло снижение прироста ДАД, а после терапии ГА, напротив, увеличение прироста и САД, и ДАД. Это сочеталось со снижением величины двойного произведения на 30,2% (p<0,05) на терапии Норваском® и отсутствием таковой динамики после приема ГА. На терапии обоими препаратами снизились общий холестерин и холестерин липопротеидов низкой плотности. Отмечалась позитивная направленность в снижении агрегации Тр под воздействием АДФ на терапии Норваском® и усиление агрегации Тр на терапии ГА. На терапии Норваском® реже развивались побочные эффекты.

Заключение. У больных АГ и ожирением дженерик амлодипина показал сопоставимость результатов только в динамике АД и ЧСС, измеряемых в положениях больного сидя и стоя, а также по параметрам СМАД. Одновременно оригинальный амлодипин имел высокую эффективность в сдерживании роста АД в ответ на изометрическую нагрузку в условиях повышения экономичности работы сердца, тогда как ГА не сдерживал рост гипертензивной реакции в условиях изометрического мышечного напряжения и усиливал агрегационный потенциал Тр.

Ключевые слова: артериальная гипертония, ожирение, изометрическая нагрузка, артериальное давление, амлодипин.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(5): 17–27
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-17-27

Поступила 19/08-2016
Принята к публикации 30/08-2016

Study of clinical effect of original and generic amlodipines in arterial hypertension with obesity: results of randomized cross-over study

Bubnova M. G., Kuznetsova I. V., Aronov D. M., Vygodin V. A., Krasnitsky V. B.
National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia

Aim. To study the influence of amlodipine compounds: original and generic — on the levels of blood pressure (BP), under conditions of isometric load as well; on metabolic parameters and some factors of atherothrombogenesis, in patients with arterial hypertension (AH) and obesity.

Material and methods. Totally, 30 patients included, with AH 1-2 grade, and obesity. After 2 weeks washout they were randomized to the group of original amlodipine and generic amlodipine (GA). Beginning dose was 5 mg and in 2 weeks increased to 10 mg daily if target BP was not reached

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: mbubnova@gnicpm.ru

[Бубнова М. Г.* — д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза, Кузнецова И. В. — заведующая терапевтическим отделением, Аронов Д. М. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель лаборатории кардиологической реабилитации, Выгодин В. А. — в.н.с., Красницкий В. Б. — к.м.н., в.н.с. лаборатории кардиологической реабилитации отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии].

(<140/90 mmHg). After finishing treatment period by the first drug, there was 2-week washout and then the same therapy period but with another drug. Total duration of each compound was 6 weeks. Clinical examination was performed, as 24-hour monitoring of BP (ABPM), arm isometric test, lipids and lipoproteids concentration, glucose and insulin levels, platelet aggregation assessed spontaneous and under adenosine diphosphate (ADP) and adrenalin activation in various concentrations. Life questionnaires were used, hospital score for anxiety and depression.

Results. In 6 weeks there was decrease of systolic (SBP) and diastolic (DBP) BP levels sitting, with Norvasc® by 21,7±8,2 mmHg (p<0,001) and by 12,3±4,6 mm Hg (p<0,001), in GA by 18,8±5,8 mmHg (p<0,001) and 11,3±5,6 mmHg (p<0,001). At the background of both amlodipines, there was comparable with BP decrease change of ABPM rates. This was related to decrease of heart rate (HR) while sitting by 4,2±6,4 bpm (p=0,002) in Norvasc® and by 3,3±4,4 bpm (p=0,004) in GA. After 6 weeks of Norvasc® and GA there was decline of the mean SBP/DBP levels at the peak of isometric load: by 20,2±11,6/10,2±5,2 mmHg (p<0,001) and by 14,7±9,7/9,2±11,6 mmHg (p<0,001), respectively. Also, the mean peak SBP decreased more significantly on Norvasc®. As a respond to isometric load after Norvasc® intake, there was decline of DBP increase, and after GA, contrary, increase of SBP and DBP raise. This was related to the increase of the double rate by 30,2% (p<0,05) on Norvasc® and absence of such dynamics on GA. Therapy by the both led to decrease of total cholesterol and low density cholesterol. There was positive trend on platelet ADP-aggregation decline in Norvasc®, and increase in GA. There were less side effects in Norvasc®.

Conclusion. In AH patients with obesity the generic amlodipine showed comparable results in dynamics of BP and HR, measured in sitting and standing position, and by ABPM data. However, original amlodipine had higher efficacy with conditions for more economic heart working circumstances, by generic amlodipine did not reduce the hypertensive reaction in isometric muscular tension and increased aggregation potential of platelets.

Key words: arterial hypertension, obesity, isometric load, arterial pressure, amlodipine.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(5): 17–27
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-17-27

АГ — артериальная гипертония, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АДФ — аденозиндифосфат, ГА — генерический амлодипин, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДП — двойное произведение, ИМТ — индекс массы тела, КЖ — качество жизни, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, САС — симпатоадреналовая система, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СНС — симпатическая нервная система, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, Тр — тромбоциты, ХС — холестерин, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Артериальная гипертония (АГ) — распространенное, социально значимое заболевание. АГ рассматривают в качестве важного модифицируемого фактора риска основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), воздействие на который позволяет снижать сердечно-сосудистую и общую смертность [1, 2]. Согласно европейским рекомендациям в настоящее время для лечения АГ применяются 5 основных классов антигипертензивных препаратов (АГП) в качестве моно- или комбинированной терапии [3].

Антагонисты кальция (АК) — часто назначаемый класс препаратов при АГ. Амлодипин — представитель дигидропиридиновых АК III поколения. Механизм его действия связан с блокадой медленных кальциевых каналов (каналы L-типа), что ведет к ингибированию транспорта ионов кальция (Ca^{2+}) внутрь клетки [4]. Антигипертензивный эффект препарата обусловлен прямым расслабляющим влиянием на гладкомышечные клетки сосудов и снижением общего периферического сопротивления сосудов. Длительность действия амлодипина составляет 24-36 ч. Благодаря постепенно нарастающему и пролонгированному эффекту, амлодипин обеспечивает плавное снижение артериального давления (АД), не вызывает рефлекторную стимуляцию симпатической нервной системы (СНС) и уменьшает выраженность гипертрофии миокарда при АГ [4].

В настоящее время амлодипин — один из самых популярных в мире и наиболее изученных с позиции доказательной медицины АГП. Популярность амлодипина у врачей и пациентов обусловлена его высокой клинической эффективностью, удобством применения и хорошей переносимостью. Амлодипин обладает многофункциональным воздействием, включая его антигипертензивное, антиангинальное, сосудорасширяющее и антиатеросклеротическое действия.

Помимо проблемы выбора класса АГП перед врачом остро стоит проблема выбора между оригинальным и генерическим АГП. Генерические препараты широко применяются в медицинской практике. Количество генериков для некоторых препаратов исчисляется десятками. В настоящее время существует >30 генериков амлодипина.

АГ часто сочетается с ожирением. Эти два заболевания потенцируют друг друга в отношении неблагоприятного влияния на функцию и структуру сердца и сосудов, метаболические факторы и маркеры атеротромбогенеза. Важную роль в генезе АГ и ожирения принадлежит гиперсимпатикотонии [5]. Известно, что активация симпатико-адреналовой системы (САС) достигает максимальной степени в условиях физиологического стресса, включая острую физическую нагрузку. Поэтому актуальным является сравнительное исследование эффектов АГП на фоне провокационных тестов, способных моделировать гипертензивную реакцию, например, в условиях изометрической нагрузки. Установлено, что изометрические (статические) нагрузки провоцируют неадекватное повышение АД и наибольшее возрастание постнагрузки на сердце в условиях практически не меняющегося общего периферического сопротивления сосудов [6, 7]. При изометрическом мышечном напряжении

повышается концентрация катехоламинов в крови [8]. Следует учитывать факт, что нарастание массы тела, ухудшающее течение АГ, могут снижать активность и ограничивать назначение некоторых АГП.

Целью настоящего исследования было сравнительное изучение влияния двух препаратов амлодипина — оригинального (Норваск®, Pfizer (или ООО "Пфайзер")) и генерического (Амлотоп®, STADA) (ГА) на уровни АД, в т.ч. в условиях изометрической нагрузки; метаболические параметры и некоторые факторы атеротромбогенеза у больных АГ с ожирением.

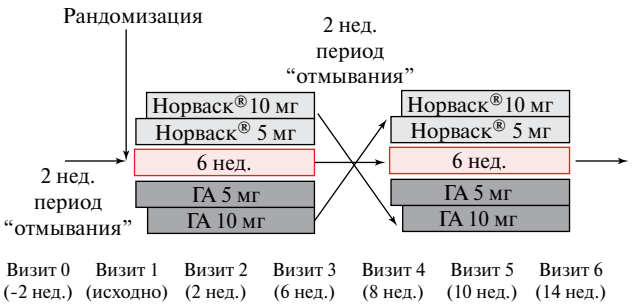

Рис. 1 Дизайн исследования.

Материал и методы

В исследование были включены 30 пациентов (11 мужчин и 19 женщин) с АГ (АД ≥140/90 и <180/110 мм рт.ст.) в возрасте 37-72 лет (средний возраст 55,6±7,4 лет). У всех пациентов диагностировано ожирение абдоминального типа с окружностью талии (ОТ) >94 см для мужчин и >80 см для женщин. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включены больные со злокачественной и вторичной АГ, нестабильной стенокардией, перенесшие инсульт или инфаркт миокарда в предыдущие 6 мес., сердечной недостаточностью, гемодинамически значимыми пороками сердца, тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Длительность АГ колебалась от 1 года до 30 лет и составила в среднем 9,6±6,8 лет. Наследственность по ССЗ имели 7 (23,3%) пациентов и 9 (30%) — курили. До включения в исследование разную антигипертензивную терапию (АГТ) в виде моно- или комбинированной АГТ получали 27 (90%) пациентов. У всех пациентов на момент отбора в исследование АД превышало "целевой" уровень, что указывало на недостаточный эффект АГТ. Оставшиеся 3 (10%) пациента регулярного лечения не получали.

Исследование проводилось двойным слепым, рандомизированным, перекрестным методом. В соответствии с протоколом исследования, каждый пациент должен был пройти два курса лечения амлодипином: препаратами Норваск® и ГА. Последовательность назначения курсов определяли путем рандомизации. Каждому курсу лечения предшествовал контрольный период "отмывания" продолжительностью 2 нед., в течение которого пациенты постоянно не принимали никаких АГП. Лечение каждым препаратом продолжалось 6 нед. Препараты назначались 1 раз в сут. (утром), начальная доза амлодипина — 5 мг/сут. Измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводилось в конце каждого контрольного периода, а также через 2 и 6 нед. терапии. При недостаточном антигипертензивном эффекте 5 мг амлодипина (АД ≥140/90 мм рт.ст.) доза увеличивалась до 10 мг/сут. После завершения курса лечения с первым препаратом и последующего 2-недельного периода "отмывания" назначали аналогичный курс терапии уже с другим изучаемым препаратом. Учет и регистрация нежелательных явлений осуществлялись во время каждого визита. Схема исследования представлена на рисунке 1.

В I (n=15) группу вошли больные, исходно получавшие препарат Норваск® с последующим переходом на ГА, во II (n=15) группу — больные, начавшие лечение с приема препарата ГА и перешедшие на прием препарата Норваск®.

Методы обследования включали: определение роста (в м), веса (в кг), ОТ (в см), индекса массы тела (ИМТ) (в кг/м^2) и ЧСС (уд./мин). АД измеряли после 10 мин отдыха, по методу Короткова Н. С., в сидячем положении больного, трижды с интервалом 2 мин и однократно через 2 мин в положении стоя. Во время первого визита больного в клинику АД измеряли на обеих руках с последующим выбором руки с более высоким значением АД для дальнейшего контроля АД. Дополнительные измерения АД по этой схеме выполняли также в положении больного стоя. Для суточного (24-часовое) мониторирования АД (СМАД) использовали аппарат CardioTens (Meditech, Венгрия). АД и ЧСС измеряли в "дневной" период (7:00-23:00) с интервалами в 15 мин и в "ночной" период (23:00-7:00) с интервалами в 30 мин.

Все пациенты выполняли *ручную изометрическую пробу*, используя динамометр, для определения максимальной силы в "доминантной" руке. Далее пациент в течение 3 мин сжимал динамометр с силой, составляющей 30% от максимальной. АД и ЧСС регистрировались непосредственно перед пробой и в конце 3 мин непрерывного сжатия динамометра — значение на пике нагрузке; прирост этих параметров (Δ) составлял разницу между значениями на пике нагрузки и перед нагрузкой. Рассчитывался параметр "двойного произведения" (ДП) по формуле систолическое АД (САД) • ЧСС/100.

Качество жизни (КЖ) оценивалось по анкете Аронова Д. М. и Зайцева В. П. (2002). Оценку психологического статуса больных проводили по HADS (Госпитальной шкале депрессии и тревоги).

Забор крови для определения биохимических параметров осуществляли из локтевой вены в утренние часы после 12-часового голодания и воздержания от курения исходно (визит 1) и через 6 нед. терапии амлодипином (визит 3). Сыворотка крови получалась методом центрифугирования в течение 20 мин при 2500 об./мин и температуре 4° С. Концентрация липидов (в ммоль/л) в крови: общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) определялась на автоанализаторе, концентрация ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) — тем же методом после осаждения из сыворотки апо-В-содержащих липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и липопротеидов очень низкой плотности фосфовольфраматом натрия с 0,5 М хлорида магния. Уровень ХС ЛНП вычисляли по формуле Friedwald WT, et al, 1972.

Содержание глюкозы в сыворотке крови (в мг/дл) определяли глюкозооксидазным методом на автоанализаторе, а концентрация иммунореактивного инсулина (в мкЕ/мл) — радиоиммунологическим методом.

Таблица 1

Исходная характеристика больных АГ и ожирением на визите включения в исследование

Показатели, M±SD	I группа Норваск®, n=15	II группа ГА, n=15	p
Возраст, лет	55,6±7,4	55,3±6,7	нд
Пол (Ж/М), n (%)	9/6 (60/40)	10/5 (66,7/33,3)	нд
Давность АГ, годы	12,6±5,9	8,0±6,4	нд
АГ степень 1/2, n (%)	10/5 (66,7/33,3)	10/5 (66,7/33,3)	нд
Наследственность по ССЗ, n (%)	3 (10)	4 (26,7)	нд
Курение, n (%)	4 (26,7)	5 (33,3)	нд
Вес, кг	91,7±9,5	82,5±9,6	нд
ИМТ, кг/м^2	32,5±3,3	32,4±2,1	нд
ОТ, см	99,5±5,1	97,0±6,9	нд
ЧСС, уд./мин	73,9±7,9	73,6±9,4	нд
САД, мм рт.ст.	158,3±9,9	154,7±5,6	нд
ДАД, мм рт.ст.	96,1±6,3	93,2±4,7	нд

Примечание: нд — достоверных различий нет.

Для получения цитратной плазмы венозная кровь быстро смешивалась с цитратом натрия (0,11 М) в соотношении 9:1 и центрифугировалась в течение 15 мин при 1000 об./мин для получения плазмы “богатой” тромбоцитами (Тр) и затем в течение 15 мин при 3000 об/мин для получения плазмы “бедной” Тр, которая использовалась для разведения плазмы “богатой” Тр и калибровки прибора. Агрегация Тр регистрировалась графически на автоматическом двухканальном лазерном анализаторе агрегации Тр. Для исследования спонтанной агрегации Тр анализировалась агрегационная кривая, записанная в течение 5 мин без индукторов. В качестве индуктора агрегации Тр использовался раствор аденозиндифосфата (АДФ) в концентрациях 0,5 мкМ и 2,0 мкМ, а также адреналин в концентрациях 0,5, 2,5 и 5,0 мкМ. Оценивалась максимальная агрегация Тр (в %).

Переносимость лечения оценивали по выраженности симптомов: боли в грудной клетке, сердцебиение, перебои в работе сердца, тошнота, рвота, запоры, панкреатит, головокружение, парестезии, сонливость, бессонница, заложенность носа, насморк, сухой кашель, бронхоспазм, фарингит, зуд, крапивница, покраснение кожных покровов, неприятный привкус во рту, ощущение жжения во рту, глоссит, нарушение зрения, боли в суставах, по баллам: *0 баллов* — отсутствие симптомов, *1 балл* — легкая степень выраженности симптомов, *2 балла* — умеренная степень выраженности симптомов и *3 балла* — сильная степень выраженности симптомов.

При статистической обработке данных использовали компьютерную программу SAS (версия 6.12). Применялись стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, и ранговых статистик и др.) и известные критерии значимости (χ^2, t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера). Непрерывные величины представлены в виде среднего показателя и стандартного отклонения (M±SD). Различия, при которых $p<0,05$, рассматривали как статистически значимые.

Результаты

Исходная характеристика больных в исследовании

Пациенты, начавшие лечение с препарата Норваск®, не отличались от тех, которые исходно рандомизировались в группу лечения препаратом ГА. Представленные в таблице 1 данные демонстрируют отсутствие достоверных различий между обеими группами, что свидетельствует об однородности отобранных пациентов и корректной рандомизации.

Динамика параметров ожирения, ЧСС и “офисного” АД на терапии

Учитывая перекрестный характер исследования, анализ его результатов был выполнен у 30 пациентов, каждый из которых последовательно принимал два изучаемых препарата амлодипина.

За время 6-недельного наблюдения за пациентами не было отмечено динамики параметров, характеризующих ожирение. Перед началом приема препарата Норваск® у пациентов ИМТ составлял 31,5±2,9 кг/м^2 и к концу лечения 31,5±3,1 кг/м^2 ($p>0,05$), а в группе препарата ГА — 31,3±2,9 кг/м^2 и 31,4±2,9 кг/м^2 ($p>0,05$), соответственно. Величина ОТ, показатель абдоминального ожирения, также оставалась стабильной во время терапии обоими препаратами амлодипина, без достоверных различий между группами.

Следует отметить, что на 2 визите 12 (40%) пациентам доза препарата Норваск® была увеличена до 10 мг/сут., его средняя доза в исследовании составила 7,1±2,1 мг/сут. Препарат ГА в дозе 10 мг/сут. получали 13 (43,3%) пациентов и средняя доза этого препарата была 7,2±2,2 мг/сут.

ЧСС и уровни “офисного” АД измерялись в положениях больного сидя и стоя (таблица 2). Если ЧСС, оцениваемая в положении больного сидя, через 2 нед. терапии обоими препаратами не изменялась, то к 6 нед. лечения она достоверно уменьшалась от исходного значения на 4,2±6,4 уд./мин (-5,6%, p=0,002) на препарате Норваск® и на 3,3±4,4 уд./мин (-4,5%, p=0,004) на ГА. ЧСС в положении больного стоя также к 6 нед. терапии

Таблица 2

Влияние препаратов амлодипина на ЧСС и уровни “офисного” АД у больных АГ с ожирением в положении сидя и стоя

Показатели, M±SD	Положение больного	Визит 1 (0 нед.)	Визит 2 (2 нед.)	Визит 3 (6 нед.)	Достоверность (p), визит 1 — визит 3
		ЧСС, уд./мин			
Норваск®	сидя	74,6±8,9	72,4±6,2	70,4±6,4	0,002
	стоя	79,5±9,5	78,8±7,5	76,9±8,5	0,03
ГА	сидя	73,1±8,8	70,8±7,0	70,0±7,1	0,004
	стоя	78,9±10,5	77,5±8,8	75,9±8,3	0,004
		САД, мм рт.ст.			
Норваск®	сидя	153,3±9,3	138,4±0,53**	131,6±8,7	<0,001
	стоя	155,3±8,9	141,3±9,3**	135,4±8,8	<0,001
ГА	сидя	151,9±5,8	137,5±10,4**	133,1±7,7	<0,001
	стоя	154,1±6,7	141,0±10,6**	136,6±8,2	<0,001
		ДАД, мм рт.ст.			
Норваск®	сидя	94,6±5,7	86,2±6,9**	82,3±6,9	<0,001
	стоя	96,1±6,1	87,4±5,9**	84,6±6,2	<0,001
ГА	сидя	94,1±5,1	86,9±6,7**	82,7±5,6	<0,001
	стоя	95,4±6,5	89,8±13,9*	87,3±12,8	0,02

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,001– сравнение показателей между 1 и 2 визитами.

достоверно снижалась от исходного значения на 2,6±5,9 уд./мин (-3,3%, p=0,03) на препарате Норваск® и на 3,0±5,8 уд./мин (-3,8%, p=0,004) на ГА. Достоверные различия в динамике ЧСС в положениях больного сидя и стоя между изучаемыми препаратами отсутствовали.

Снижение АД наблюдалось уже через 2 нед. терапии: в сидячем положении больного на препарате Норваск® САД на 14,9±5,2 мм рт.ст. (-9,7%, p<0,001) и диастолическое АД (ДАД) на 8,4±5,9 мм рт.ст. (-8,9%, p<0,001), а на препарате ГА САД на 14,4±7,5 мм рт.ст. (-9,5%, p<0,001) и ДАД на 7,1±6,4 мм рт.ст. (-7,5%, p<0,001) без достоверных различий между группами (таблица 2). Схожую положительную динамику на обоих препаратах через 2 нед. отмечали при измерении АД в положении больного стоя: на препарате Норваск® САД снижалось на 13,9±5,4 мм рт.ст. (-9,0%, p<0,001) и ДАД на 8,7±5,6 мм рт.ст. (-9,1%, p<0,001), на ГА САД на 13,1±7,9 (-8,5%, p<0,001) и ДАД на 5,6±12,9 мм рт.ст. (-5,9%, p=0,014) (таблица 2).

К 6 нед. лечения снижение АД от исходного значения в сидячем положении больного было более выраженным: на препарате Норваск® САД на 21,7±8,2 мм рт.ст. (-14,2%, p<0,001) и ДАД на 12,3±4,6 мм рт.ст. (-13,0%, p<0,001), а на ГА САД на 18,8±5,8 мм рт.ст. (-12,4%, p<0,001) и ДАД на 11,3±5,6 мм рт.ст. (-12%, p<0,001). При измерении АД в положении больного стоя было обнаружено на препарате Норваск® снижение САД на 19,8±6,9 мм рт.ст. (-12,7%, p<0,001) и ДАД на 11,5±5,5 мм рт.ст. (-11,5%, p<0,001), на ГА САД на 17,5±6,1 мм рт.ст. (-11,4%, p<0,001) и ДАД на 8,1±13,9 мм рт.ст. (-8,5%, p=0,02). Достоверных различий в снижении АД, измеряемого в любом положении больного, между двумя препаратами амлодипина выявлено не было.

В целом целевой уровень АД (<140/90 мм рт.ст.) через 6 нед. терапии достигли 26 (86,7%) пациентов на препарате Норваск® и 25 (83,3%) пациентов на ГА. У остальных 4 пациентов через 6 нед. приема Норваска® уровни АД находились в пределах АГ 1 степени (141-145/90-96 мм рт.ст.), хотя на момент включения они имели 2 степень повышения АД. В группе ГА оставшиеся 5 пациентов перешли из АГ 2 степени в 1 степень с уровнем АД в пределах 142-152/92-94 мм рт.ст.

Динамика показателей СМАД

Назначение препаратов Норваск® и ГА больным АГ с ожирением привело к позитивным изменениям в суточном профиле АД (таблица 3). Достоверное снижение САД и ДАД (максимальных и средних) отмечены как в период бодрствования больного днем, так и ночью. При этом между препаратами амлодипина разницы в антигипертензивном эффекте не обнаружено.

Динамика ЧСС и АД при изометрической нагрузке

У больных АГ и ожирением в сравнении изучалась способность двух препаратов амлодипина контролировать ЧСС и АД в условиях ручной изометрической нагрузки (таблица 4). Через 6 нед. приема Норваск® средняя ЧСС, измеряемая перед и на пике изометрической нагрузки, достоверно уменьшалась на 3,3±6,5 уд./мин (-4,4%, p=0,009) и на 4,2±6,6 уд./мин (-4,6%, p=0,002), соответственно. При этом какой-либо разницы в реакции

Таблица 3

Динамика показателей СМАД на фоне терапии амлодипином у больных АГ с ожирением

Показатель, M±SD			Норваск®			ГА		
			Визит 1 (0 нед.)	Визит 3 (6 нед.)	Δ, %	Визит 1 (0 нед.)	Визит 3 (6 нед.)	Δ, %
АД максимальное, мм рт.ст.	сутки	САД	171,5±18,3	160,9±18,3	-10,6±14,6$^{###}$	173,6±17,8	161,7±17,9	-11,9±14,5$^{###}$
		ДАД	110,5±11,1	103,3±11,0	-7,2±10,1$^{###}$	110,6±12,3	102,2±7,5	-7,3±11,5$^{###}$
	день	САД	169,4±17,8	158,3±15,1	-11,1±13,4$^{###}$	170,3±14,4	158,3±17,4	-11,9±17,2$^{###}$
		ДАД	104,4±11,4	102,1±10,4	-7,3±10,5$^{###}$	108,6±12,6	100,9±7,6	-7,7±13,1$^{##}$
	ночь	САД	161,2±18,5	154,2±18,1	-7,0±14,3$^{#}$	164,5±16,6	154,4±15,6	-10,1±16,0$^{###}$
		ДАД	104,0±13,5	97,8±11,4	-6,2±9,9$^{##}$	103,1±11,0	96,0±9,4	-7,1±7,9$^{###}$
АД среднее, мм рт.ст.	сутки	САД	136,6±14,9	129,8±10,8	-6,8±10,5$^{##}$	137,6±10,5	128,6±10,8	-9,1±7,8$^{###}$
		ДАД	84,3±11,7	79,5±8,4	-4,8±7,3$^{##}$	84,1±8,3	78,6±7,2	-5,5±5,7$^{###}$
	день	САД	139,2±14,5	133,2±11,1	-7,1±10,3$^{###}$	139,9±10,8	130,6±11,4	-9,4±8,2$^{###}$
		ДАД	87,6±11,3	82,5±8,9	-5,1±7,3$^{##}$	86,9±8,5	81,2±7,4	-5,7±6,5$^{###}$
	ночь	САД	132,2±16,2	126,8±11,5	-6,4±12,0$^{##}$	134,8±11,0	126,1±11,4	-8,7±9,5$^{###}$
		ДАД	80,1±12,7	75,6±8,7	-4,6±7,6$^{##}$	80,9±8,7	75,5±7,9	-5,5±6,6$^{###}$

Примечание: $^{#}$ — p<0,05, $^{##}$ — p<0,01, $^{###}$ — p<0,001– сравнение показателей между 1 и 3 визитами внутри каждой группы.

Таблица 4

Влияние препаратов амлодипина на динамику ЧСС и уровни “офисного” АД при изометрической нагрузке у больных АГ с ожирением

Показатели, M±SD	Точка измерения по отношению к нагрузке	Норваск®		ГА	
		Визит 1 (0 нед.)	Визит 3 (6 нед.)	Визит 1 (0 нед.)	Визит 3 (6 нед.)
ЧСС, уд./мин	перед нагрузкой	75,3±8,2	71,9±7,6$^{##}$	72,9±8,5	70,1±7,3$^{##}$
	на пике нагрузки	90,7±8,5	86,5±8,4$^{##}$	88,9±11,8	85,4±8,8$^{###}$
САД, мм рт.ст.	перед нагрузкой	151,0±8,4	131,7±8,2$^{###}$	149,3±5,2	135,2±7,2$^{###}$
	на пике нагрузки	169,7±11,9	149,5±8,7$^{###}$	169,2±9,5	154,5±8,8$^{###}$
ДАД, мм рт.ст.	перед нагрузкой	94,6±5,2	81,7±6,4$^{###}$	93,8±4,9	81,9±5,4$^{###}$
	на пике нагрузки	101,6±6,4	91,3±6,5$^{###}$	100,0±5,7	90,8±11,9$^{###}$
ДП, усл. ед.	перед нагрузкой	113,7±10,3	94,7±6,7	108,9±4,8	94,8±6,4
	на пике нагрузки	153,9±15,1	107,5±8,5$^{#}$	148,6±13,1	130,2±11,5$^{#}$

Примечание: $^{#}$ — p<0,05, $^{##}$ — p<0,01, $^{###}$ –p<0,001– сравнение показателей между 1 и 3 визитами.

ЧСС на изометрическую нагрузку до и после приема Норваска® не отмечено (рисунок 2). После приема ГА также наблюдалось уменьшение средней ЧСС перед нагрузкой на 2,8±4,5 уд./мин (-3,8%, p<0,01) и на пике нагрузки на 3,9±5,9 уд./мин (-4,4%, p=0,0004) без изменения самой величины прироста ЧСС в ответ на изометрическую нагрузку.

Прием Норваска® в течение 6 нед. привел к достоверному снижению, по отношению к значению на 1 визите, среднего преднагрузочного уровня САД на 19,3±7,4 мм рт.ст. (-12,8%, p<0,001) и пикового уровня САД на 20,2±11,6 мм рт.ст. (-11,9%, p<0,001) (таблица 4). Такой же позитивный вектор обнаружен в отношении динамики средних уровней ДАД: после терапии снижение преднагрузочного ДАД составило 12,9±3,9 мм рт.ст. (-13,6%, p<0,001) и пикового ДАД 10,2±5,2 мм рт.ст. (-10,0%, p<0,001). Анализ динамики прироста уровня САД в ответ на изометрическую нагрузку до и через 6 нед. приема Норваска® показал отсутствие различий (рисунок 2). Одновременно было обнаружено достоверное снижение величины прироста ДАД в ответ на нагрузку: если на 1 визите прирост ДАД составил 9,7±4,1 мм рт.ст., то на 3 визите — 7,0±2,9 мм рт.ст. (p=0,012 между визитами).

На фоне приема ГА наблюдалось достоверное снижение по отношению к значению на 1 визите средних преднагрузочных уровней САД на 16,8±5,0 мм рт.ст. (-11,3%, p<0,001) и ДАД на 11,8±4,9 мм рт.ст. (-12,6%, p<0,001), а также пиковых нагрузочных уровней САД на 14,7±9,7 мм рт.ст. (-8,8%, p<0,001) и ДАД на 9,2±11,6 мм рт.ст. (-10,1%, p<0,001) (таблица 4). Одновременно при анализе динамики уровней АД в ответ на изометрическую нагрузку после 6 нед. приема ГА был получен достоверно больший прирост САД — на 20,0±6,4 мм рт.ст. vs 17,9±6,4 мм рт.ст. на 1 визите (p<0,05) и ДАД — 8,9±11,2 мм рт.ст. vs 6,2±3,8 мм рт.ст. (p<0,05) (рисунок 2).

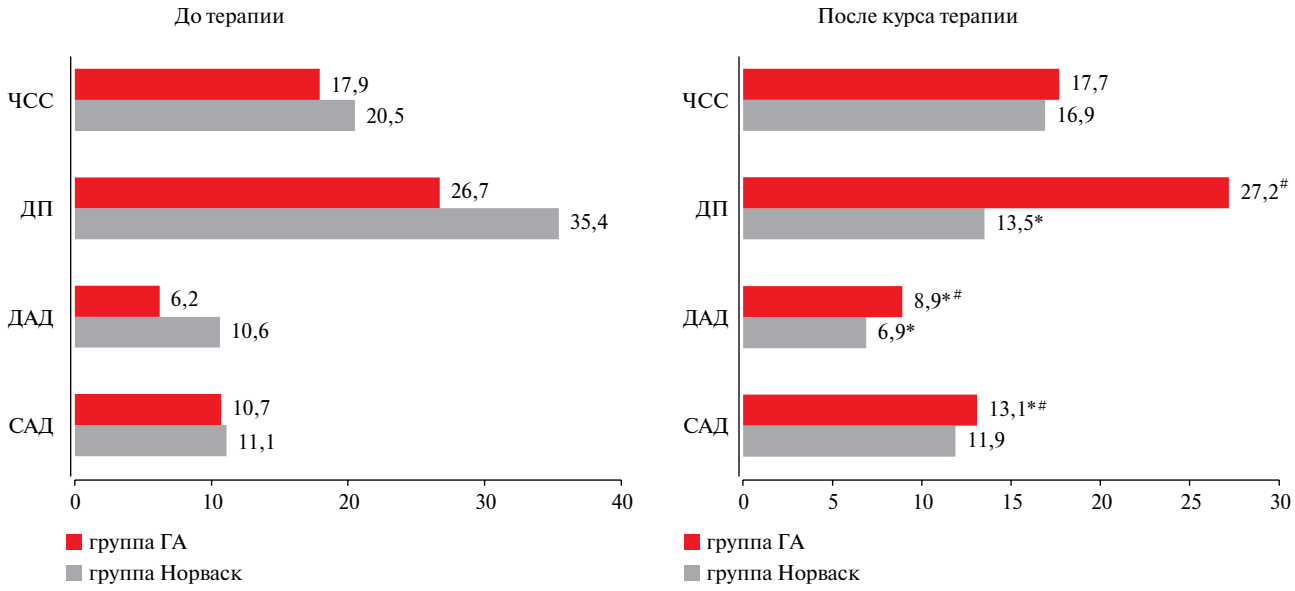

Рис. 2 Изменение (Δ, %) прироста ЧСС, АД и ДП в ответ на изометрическую нагрузку до начала и после 6 нед. терапии препаратами амлодипина.

Примечание: * — p<0,05 — сравнение показателей до и после терапии внутри каждой группы, # — p<0,05 — сравнение показателей между группами.

Благоприятное снижение средних нагрузочных величин САД и ЧСС после 6 нед. лечения привело к уменьшению средней пиковой величины ДП в большей степени на препарате Норваск® — на 30,2% (p<0,05), чем на ГА — на 12,4% (p<0,05); разница между группами p<0,05 (таблица 4). При этом благоприятное снижение прироста величины ДП в ответ на изометрическую нагрузку наблюдалось только на препарате Норваск® — до лечения 35,4% и после терапии достоверно меньше — 13,5% (p<0,05), но не на препарате ГА (рисунок 2).

После курса терапии препаратом Норваск® в ответ на изометрическую нагрузку наблюдалось достоверное уменьшение прироста ДАД и ДП, в то время как на ГА имел место достоверно больший прирост САД и ДАД при отсутствии изменения величины прироста ДП.

Динамика биохимических показателей

В исследовании изучалось влияние 6-недельной терапии препаратами амлодипина на показатели липидного спектра крови (таблица 5). У больных АГ с ожирением отмечалось небольшое, но достоверное снижение уровня общего ХС сыворотки крови на фоне приема Норваска® на 9,5% (p=0,03) и препарата ГА на 7,8% (p=0,03) за счет уменьшения концентрации ХС ЛНП на 13,6% (p=0,03) и на 9,1% (p=0,04), соответственно. Эффект влияния Норваска® и ГА на уровни ТГ и ХС ЛВП оставался нейтральным. В то же время показатель атерогенности сыворотки крови — величина отношения ХС ЛНП/ХС ЛВП достоверно уменьшилась на 14,7% (p=0,04) через 6 нед. приема Норваска® и не изменялась на препарате ГА.

Концентрация глюкозы и инсулина в сыворотке крови при приеме Норваска® и ГА не изменялись у больных АГ с ожирением (таблица 5).

Оценивали и сравнивали влияние препаратов амлодипина на агрегацию Тр спонтанную, индуцированную АДФ и адреналином в разных концентрациях. Спонтанная агрегация Тр у пациентов из группы Норваск® составляла на 1 визите 1,2±0,2% и на 3 визите 1,2±0,2% (p>0,05 между визитами), а у пациентов из группы ГА 1,2±0,3% и 1,3±0,3%, соответственно (p>0,05 между визитами). При приеме Норваска® отмечалась позитивная направленность в снижении агрегационной активности Тр под воздействием индуктора АДФ в концентрациях 0,5 мкМ — на 1 визите 3,0±0,7% и на 3 визите 1,9±0,6% (p=0,05) и 2,0 мкМ — 32,5±22,1% и 23,9±13,8% (p=0,06), соответственно. При приеме ГА, напротив, обнаружено нежелательное усиление агрегации Тр: при АДФ 0,5 мкМ на 1 визите 1,8±0,7% и на 3 визите 2,2±0,7% (p=0,05), а при АДФ 2,0 мкМ — 26,0±17,5% и 36,4±18,1%, соответственно (p=0,047, т.е. произошло повышение на 40%). Это привело к тому, что величина агрегации Тр при использовании индуктора АДФ 2,0 мкМ на ГА достоверно превышала на 34,3% (p=0,03) таковую на препарате Норваск®.

Следует отметить, отсутствие отрицательного влияния курса терапии препаратом Норваск® на динамику агрегационной кривой Тр, стимулируемых раствором адреналина в разных концентрациях: 0,5 мкМ на 1 визите — 1,4±0,4% и на 3 визите — 1,6±0,9% (p>0,05), 2,5 мкМ — 18,9±23,5% и 17,4±18,4% (p>0,05), соответственно, и 5 мкМ

Таблица 5

Динамика показателей липидного спектра крови и углеводного обмена после терапии препаратами амлодипина у больных АГ с ожирением

Параметры, M±SD	Норваск®			ГА		
	Визит 1 (0 нед.)	Визит 3 (6 нед.)	p	Визит 1 (0 нед.)	Визит 3 (6 нед.)	p
Общий ХС, ммоль/л	6,3±0,7	5,7±0,9	0,03	6,4±1,2	5,9±1,2	0,03
ТГ, ммоль/л	1,5±0,8	1,6±0,7	нд	1,6±0,7	1,4±0,6	нд
ХС ЛНП, ммоль/л	4,4±0,9	3,8±0,9	0,03	4,4±1,1	4,0±0,3	0,04
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3±0,2	1,3±0,2	нд	1,3±0,2	1,2±0,2	нд
Глюкоза, мг/дл	98,3±24,2	100,4±17,7	нд	99,1±13,8	101,3±7,3	нд
Инсулин, мкЕ/мл	14,2±7,6	14,7±6,5	нд	13,8±6,0	12,1±4,7	нд

Примечание: нд — достоверных различий нет.

–35,6±27,4% и 26,5±21,9% (p>0,05), соответственно. Напротив, на фоне приема ГА произошло усиление агрегации Тр под воздействием адреналина 5 мкМ с 25,8±24,0% на 1 визите до 39,7±22,3% на 3 визите (p=0,047). В итоге агрегация Тр, индуцированная адреналином в концентрации 5 мкМ, после приема ГА была выше на 33,5%, чем на препарате Норваск® (p=0,045).

Динамика показателей КЖ

У больных показатели КЖ оценивались методом анкетного опроса. Каждый полученный ответ соответствовал определенному количеству баллов, которые суммировались и сравнивались между 1 и 3 визитами. До лечения больные хуже оценивали свое КЖ в группе Норваск® в -4,8±3,4 балла и в группе ГА в -5,1±2,5 балла, но через 6 нед. приема обоих препаратов амлодипина произошли благоприятные изменения. Наблюдалось увеличение количества баллов на препарате Норваск® на 21,9% (p<0,05) и на ГА на 32,9% (p<0,05), что указывало на улучшение показателей КЖ у больных АГ, страдающих ожирением.

Для оценки тревожно-депрессивной симптоматики в динамике на фоне приема амлодипина у больных АГ с ожирением использовалась субъективная шкала HADS. Средний балл по уровню тревоги и депрессии исходно и после терапии обоими препаратами амлодипина не выходил за границы нормы.

Переносимость терапии

Были зафиксированы 26 побочных явлений: 10 на препарате Норваск® и 16 на препарате ГА (p<0,05 между группами). При этом выраженность симптомов к концу терапии варьировала в пределах от 1 до 2 баллов. Средний балл переносимости препаратов (градация от 0 до 3) составлял на препарате Норваск® 0,38±0,5 и на ГА — 0,40±0,5. Все пациенты в исследовании принимали два препарата амлодипина в назначенной им дозе (5-10 мг) регулярно и изменений терапии не требовалось. Препарат был отменен только у одного пациента, практически в конце исследования, принимавшего ГА по причине развившегося нежелательного явления сильной степени выраженности.

Обсуждение

Известно, что не для каждого зарегистрированного воспроизведенного препарата имеются данные о сопоставимости его клинического эффекта с эффектом оригинального препарата. Идентичность основного действующего лекарственного вещества еще не гарантирует равного терапевтического эффекта и профиля безопасности генерического и оригинального препаратов, поскольку существенное значение имеют качество составляющих — активного вещества, инертных примесей, наполнителей и др., и особенности технологического процесса. Выполненное исследование посвящено данной теме.

Установленная в работе антигипертензивная активность эталонного препарата амлодипина — Норваска® в дозах 5-10 мг полностью соответствуют литературным данным. Через 6 нед. терапии снижение в положении больного сидя среднего уровня САД составило 21,7±8,2 мм рт.ст. и ДАД — 12,3±4,6 мм рт.ст., в положении больного стоя — 19,8±6,9 мм рт.ст. и 11,5±5,5 мм рт.ст., соответственно. На препарате ГА уменьшение уровней САД/ДАД, измеряемых в положении больного сидя, достигало 18,8±5,8/11,3±5,6 мм рт.ст., а при их оценке в положении стоя 17,5±6,1/8,1±13,9 мм рт.ст. Такие результаты свидетельствуют об одинаковом влиянии двух препаратов амлодипина — Норваска® и ГА в течение 6 нед. их терапии на суррогатный маркер — уровни АД, измеряемые в положении больного сидя и стоя. Это распространяется и на изучаемые показатели СМАД. Такие эффекты были получены на сопоставимых средних дозах назначенных препаратов амлодипина Норваска® (7,1±2,1 мг/сут.) и ГА (7,2±2,2 мг/сут.).

Между препаратами амлодипина отсутствовали достоверные различия в динамике ЧСС, оцениваемые

мой в положениях больного сидя и стоя — ЧСС достоверно снижалась. При этом достоверное уменьшение ЧСС на терапии обоими препаратами амлодипина можно ожидать при более длительном лечении (в исследовании 6 нед.).

Особенностью представленной работы явилось изучение влияния двух препаратов амлодипина на динамику гемодинамических показателей в условиях ручной изометрической нагрузки. Доказано, что выполнение изометрических нагрузок провоцирует рост АД, особенно ДАД, и учащение ЧСС [6, 7]. После 6 нед. приема Норваска® и ГА отмечалось достоверное снижение средних уровней САД/ДАД на пике изометрического напряжения: на 20,2±11,6/10,2±5,2 мм рт.ст. ($p<0,001$) и на 14,7±9,7/9,2±11,6 мм рт.ст. ($p<0,001$), соответственно. При этом средний пиковой уровень САД снижался в большей степени — на 5,5 мм рт.ст. ($p<0,05$) при приеме Норваска® по сравнению с ГА.

Анализ динамики прироста уровней АД в ответ на изометрическую нагрузку до и после 6 нед. приема Норваска® показал отсутствие разницы по уровню САД — прирост на 11,1% и 11,9% ($p>0,05$), соответственно, и достоверное снижение — на 2,7 мм рт.ст., по величине ДАД — прирост на 10,6% и 6,9% ($p=0,012$), соответственно. В противоположность этому, после терапии ГА прирост САД и ДАД в ответ на изометрическую нагрузку был достоверно большим — на 2,1 мм рт.ст. ($p<0,05$) и на 2,7 мм рт.ст. ($p<0,05$), соответственно.

Два препарата амлодипина — эталонный Норваск® и ГА по-разному контролируют степень выраженности гипертензивной реакции, развившейся в ответ на изометрическую нагрузку, с которой человек сталкивается в своей повседневной жизни: удержание и поднятие тяжестей руками, сжимание, раздвижение с усилием дверей, работа лопатой и др. инструментом, открытие каких-либо емкостей, попытка сдвинуть с места тяжелый предмет, поддержание тела в различных позах, особенно в напряженных, например, держание за поручень в транспорте и т.д. Доказано, что из-за резкого роста внутримышечного давления при изометрическом сокращении частично или полностью может блокироваться кровоснабжение напряженных мышц, что создает условия для раннего развития молочнокислого ацидоза [9, 10]. Это означает, что энергообеспечение изометрической нагрузки, например, 30% от максимальной, у больных АГ с ожирением идет преимущественно по анаэробному пути с образованием кислородного долга. Поэтому в период выполнения такой нагрузки в значительной степени увеличивается потребность миокарда в кислороде. Показатель ДП, объединяя САД и ЧСС, наиболее четко отражает величину гемодинамической нагрузки на сердечно-сосудистую систему у больных АГ. Терапия препаратом Норваск® вела к благоприятному снижению на 30,2% ($p<0,05$) величины ДП в период выполнения изометрической нагрузки, что указывает на возможность эталонного амлодипина снижать потребность миокарда в кислороде. По мнению отдельных авторов динамика величины ДП отражает также нейрогуморальный статус, выраженность эндотелиальной дисфункции и тромбообразования у больных АГ и поэтому является важным показателем эффективности сердечно-сосудистой терапии [11]. Напротив, прием препарата ГА не был сопряжен с такой благоприятной динамикой ДП в ответ на физическую нагрузку; величина этого параметра не изменялась.

Таким образом, препарат Норваск® в большей степени уменьшал гемодинамическую нагрузку на сердце в условиях изометрического напряжения как за счет снижения средних уровней АД и их прироста, так и за счет повышения экономичности работы сердца в условиях стресс-тестирования. Препарат ГА не обеспечил должного контроля гипертензивной реакции в ответ на ручную изометрическую нагрузку, с которой пациент АГ с ожирением сталкивается ежедневно в быту и на производстве.

Активации САС при АГ и ожирении увеличивает реактивность разных клеток, в частности Тр, на адренергические воздействия. В представленной работе не было зафиксировано отрицательного влияния лечения Норваском® на динамику агрегации Тр, индуцированной адреналином — стимулятором α2-адренорецепторов Тр, что расценивается как положительный факт. На терапии Норваском® отмечен позитивный вектор в снижении агрегационной активности Тр под воздействием индуктора АДФ. В литературе имеются указания на способность эталонного амлодипина — Норваска® замедлять процесс агрегации Тр [4, 12, 13]. Прием ГА сопровождался усилением в 1,5 раза агрегации Тр под воздействием адреналина 5 мкМ. Также после терапии ГА отмечено усиление на 40% ($p=0,047$) агрегации Тр в ответ на АДФ в концентрации 2,0 мкМ, что рассматривается как негативное влияние.

В представленном исследовании у больных АГ, ассоциированной с ожирением, оба препарата амлодипина продемонстрировали метаболическую нейтральность по отношению к уровням глюкозы и инсулина в сыворотке крови, взятой натощак, что согласуется с другими работами. Подтверждено также позитивное влияние 6-недельной терапии обоими препаратов амлодипина на некоторые липидные факторы атерогенеза: отмечалось снижение уровня общего ХС и ХС ЛНП сыворотки крови. В то же время показатель атерогенности сыворотки крови — величина отношения ХС ЛНП/ХС ЛВП в выполнен-

ном исследовании достоверно уменьшилась на 14,7% (p=0,04) только при приеме Норваска®.

Лечение обоими препаратами амлодипина сочеталось с улучшением показателей КЖ и стабильностью параметров психологического статуса. В целом терапия препаратами амлодипина в течение 6 нед. переносилась больными хорошо. Хотя на фоне приема ГА чаще развивались побочные явления по сравнению с Норваском® — 16 vs 10 (p<0,05). Однако степень выраженности появившихся симптомов была в пределах от 0 до 1 балла, и не выявлены какие-либо различия в переносимости терапии.

В исследовании были зафиксированы 26 побочных явлений: 10 при приеме Норваска® и 16 — ГА (p<0,05). При этом средний балл выраженности симптомов был низким на двух препаратах. Отмена препарата потребовалась только одному пациенту, принимавшему ГА, по причине развившегося нежелательного явления сильной степени выраженности.

Заключение

Таким образом, в рамках двойного слепого, рандомизированного, перекрестного, клинического исследования амлодипина при сравнении оригинального Норваска® и ГА была продемонстрирована сопоставимость результатов по основным фармакодинамическим показателям — динамике САД, ДАД и ЧСС, измеряемых в положениях больного сидя и стоя, а также по изучаемым параметрам СМАД.

В то же время обнаружены различия в способности изучаемых препаратов амлодипина уменьшать выраженность гипертензивной реакции в условиях стресс-тестирования. Только эталонный Норваск® показал способность сдерживать рост гипертензивной реакции в ответ на ручную изометрическую нагрузку на фоне повышения экономичности работы сердца. Становится очевидным, что при сравнении оригинальных и генерических АГП недостаточно оценивать их антигипертензивный эффект только по измерению клинического и амбулаторного уровней АД, необходимы исследования в условиях провокационных тестов. Используемая в настоящей работе ручная изометрическая проба, провоцирующая рост АД и моделирующая активацию САС, можно рекомендовать для оценки антигипертензивной активности препаратов.

Исследование четко указывает на невозможность автоматического переноса дополнительных плейотропных эффектов эталонного препарата на генерические препараты. В этой работе на примере больных АГ с ожирением у исследуемого воспроизведенного амлодипина не было обнаружено антиагрегационного эффекта, характерного для эталонного препарата амлодипина Норваска®. В этой связи с целью подтверждения наличия у препаратов-генериков плейотропных механизмов, свойственных оригинальному препарату, необходимо проводить сравнительные, рандомизированные, клинические исследования.

Литература

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. 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, Issue 9349: 1903-13.
2. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the Decrease in U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980-2000. New Engl J Med 2007; 356: 2388-98.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013; 34: 2159-219.
4. Aronov DM. The importance of amlodipine (Norvasc) in cardiology. CardioSomatica 2014; 2:15-21. Russian (Аронов Д.М. Значение амлодипина (норваска) в кардиологии. Кардиосоматика (CardioСоматика) 2014; 2:15-21).
5. Julius S. Sympathetic hyperactivity and coronary risk in hypertension. Hypertension 1993; 21: 886-93.
6. Wilke NA. Weight carrying handgrip exercise testing in men with coronary artery disease. Am J Cardiol 1989; 64: 736-40.
7. Perez-Conzales JF, Schiller NB. Direct and noninvasive evaluation of the cardiovascular responses to isometric exercise. Circ Res 1981; 48 (Suppl II): II138-48.
8. Kozlowski S, Brzezinska Z, Nasar K, et al. Plasma catecholamines during sustained isometric exercise. Clin Sci 1973; 45: 723-31.
9. Belardinelli R, Barstow J. Skeletal muscle oxygenation during constant work rate exercise. Med Sci Sports Exerc 1995; 27: 512-9.
10. Petrofski J. The influence of body fat on isometric exercise performance. Ergometrics 1981; 24: 215-22.
11. Olbinskaya LI, Khapaev BA. The analysis of profile of “double work” to assess the efficacy and safety of antihypertensive medications. Russian Journal of Cardiology 2000;4(24):52-5. Russian (Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А. Анализ профилей “двойного произведения” в оценке эффективности и безопасности антигипертензивных лекарств. Российский кардиологический журнал 2000;4(24):52-5).
12. Hjemdahl P, Wallen NH. Calcium antagonist treatment, sympathetic activity and platelet function. Eur Heart J 1997; 18(Suppl A): A36-50.
13. Zhang X, Kichuk MR, Mital S, et al. Amlodipine promotes kinin-mediated nitric oxide production in coronary vicrovessels of falling human hearts. Am J Cardiol 1999; 84: 27L-33.