

## АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ АНТАГОНІСТІВ КАЛЬЦІЮ-ПОХІДНИХ ДИГІДРОПІРИДИНУ В УКРАЇНІ

Шматенко О.П., Притула Р.Л., Сирота П.С., Лихота А.М.

Українська військово-медична академія

**Резюме.** Проведений аналіз основних клінічних показань та можливостей застосування у кардіологічній практиці препаратів амлодипіну, що зареєстровані в Україні. Проведений маркетинговий аналіз та визначені цінові пропозицій препаратів даної групи вітчизняних та закордонних виробників, що представлені на фармацевтичному ринку.

**Ключові слова:** амлодипін, вартість, гіпертонічна хвороба, кардіологія, фармацевтичний ринок.

**Вступ.** Ера блокаторів кальцієвих каналів почалася в 1962 році синтезом похідного фенілалкіламінів – верапамілу. Всі блокатори кальцієвих каналів з урахуванням їх фармакологічних особливостей поділяються на 5 класів. Найбільшою групою є групи похідних дигідропіридинів, що пройшла складний шлях розвитку і удосконалення. Значну роль відіграють серед цієї групи препарати третього покоління, що мають вигідний фармакотерапевтичний профіль, ефективність при монотерапії. Найбільшу популярність серед цієї групи займають лікарські засоби, які поєднані під міжнародною непатентованою назвою амлодипін.

Амлодипін - 3 – етиловий-5-метиловий ефір ( $\pm$ )-2-[(аміноетокси)- метил]-4-( $\alpha$ -хлорфеніл)-[(4-дигідро-6-метил-3,5 піридин капронової кислоти)]. Молекулярна маса амлодипіну становить 408,9, він високоліпофільний, але поступається в 3-4 рази ніфедипіну. Аміногрупа в другому положенні дигідропіридинового кільця сприяє його іонізації при фізіологічному значенні рН 7,4. Амлодипін мало або дуже мало розчиняється у воді. S-енантіомер амлодипіну здатен в 2 рази активніше розслаблювати стінку аорти щурів, ніж R-енантіомер.

Препарат випускається промисловими підприємствами як малеат і бесилат. Більшість дослідників вважають амлодипін антагоністом кальцію III покоління, але його можна вважати і препаратом II покоління. В країнах Європейського Союзу медикамент призначають з кінця 80-х років в різних лікарських формах (таблетки, капсули). FDA в Сполучених Штатах дозволило застосування амлодипіну з липня 1992 року.

Зважаючи на широке використання препаратів амлодипіну у повсякденній кардіологічній практиці, виникає необхідність аналізу основних пропозицій даного лікарського засобу на вітчизняному фармацевтичному ринку.

У зв'язку з цим, метою нашої роботи став маркетинговий аналіз препаратів амлодипіну, що зареєстровані в Україні, а також вивчення основних цінових пропозицій даного лікарського засобу серед усього асортименту, доступного для споживачів на момент проведення дослідження.

**Матеріали та методи дослідження.** Об'єктами наших досліджень були основні схеми медикаментозного лікування кардіологічних хворих, дані

численних клінічних досліджень щодо ефективності застосування препаратів амлодипіну, а також інформація Державного реєстру лікарських засобів щодо наявності блокаторів кальцієвих каналів-похідних дигідропіридину на вітчизняному фармацевтичному ринку. Досягнення поставленої мети здійснювалося за допомогою документального, системно-оглядового та маркетингових методів дослідження.

**Результати та їх обговорення.** Амлодипін блокує повільні кальцієві канали L типу як в кардіоміоцитах, так і в гладеньких м'язах. Внаслідок цього інгібується потік екстрацелюлярного кальцію крізь мембрану. Але рівень кальцію в сироватці залишається незмінним. Механізм, за яким реалізують первинну фармакологічну реакцію дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів, полягає в їх взаємодії зі специфічними ділянками, які присутні на альфа субодиниці потенціал чутливих кальцієвих каналів L типу. Зараз стверджено, що амлодипін є селективним антагоністом кальцію з переважним впливом на судини. Як і інші кальцієві блокатори, амлодипін реалізує специфічні ефекти, впливаючи переважно на артеріальні судини. Препарат лише незначною мірою діє на венозні судини і тому виражено не змінює переднавантаження на серце. Внаслідок вищезазначеного периферійна та коронарна артеріальна резистентність, систолічний і діастолічний артеріальний тиск, після навантаження на міокард знижуються [2].

Препарат як антиангінальний та антигіпертензивний засіб починає діяти повільніше порівняно з ніфедипіном через 1-2 години (менша розчинність в ліпідах), бо повільніше досягає рецепторів, може зв'язуватися також з рецепторами ділтіазему. Разом з тим в експериментальних умовах встановлено, що амлодипін на відміну від ніфедипіну і ділтіазему, може в залежності від дози підвищувати рівень оксиду азоту в мікросудинах коронарної системи, у великих коронарних артеріях і аорті. В зв'язку з політропністю в реалізації антиангінального і гіпотензивного ефекту, вищезазначених фізико-хімічних властивостей, препарат діє протягом 24 годин.

Вазотропний ефект пов'язаний також із стимуляцією рецептору кініну 2 і є вторинним по відношенню до утворення місцевих кінінів. Амлодипін також гальмує фактор росту, що поряд з блокадою кальцієвого току стверджує його антиатерогенні властивості [3].

В зв'язку з поступовим розвитком ефекту, рефлекторна тахікардія при прийомі амлодипіну в терапевтичних дозах не виникає, а побічні ефекти, що можуть спостерігатися після прийому препарату, характерні для інших периферичних вазодилататорів. І все ж сповіщається, особливо при передозуванні, підвищення рівня норадреналіну, реніну в крові, частоти серцевих скорочень, хоча і в меншому рівні, ніж під впливом ніфедипіну.

Амлодипін знижує опір коронарних судин та підвищує коронарний кровообіг, що веде до поліпшення постачання міокарду киснем. В той же час, і потреба в кисні при введенні амлодипіну зменшується. Ці основні ефекти були визначені на нормотензивних та гіпертензивних щурах і собаках і обумовлюють призначення препарату для лікування стенокардії і артеріальної гіпертензії. Амлодипін має пролонговану, залежну від дози, антигіпертензивну дію, викликає поступову дилатацію периферичних і коронарних судин [4, 5].

В подальшому встановлена ще одна властивість амлодипіну – зниження судинного опору нирок на підставі реалізації прямого судинно-розширювального ефекту на артерії нирок, що поєднується з послабленням впливу циркулюючих вазоконстрикторних речовин, таких як ангіотензин II та, можливо, ендотелін-1. Для препарату характерний виражений гіпотензивний ефект без розвитку поступальної гіпотензії. В експериментальних умовах визначено виражений натрійуретичний та діуретичний ефекти.

При введенні амлодипіну щурам в дозах 10 мг/кг та 12 мг/кг спостерігався чіткий дозозалежний ефект не тільки гіпотензивний, але й натрійуретичний. При цьому найбільш виражений натрійуретичний ефект спостерігається при прийомі препарату в дозі 12 мг/кг двічі на добу [6, 7]. Було також визначено в експериментах на щурах, що концентрація амлодипіну в плазмі була вище, коли його призначали на ніч, ніж вдень. Ці результати дозволили прийти до висновку, що профіль фармакодинаміки амлодипіну залежить від часу введення.

Незважаючи на загальне зниження артеріального тиску, амлодипін підвищує або не впливає на гломерулярну фільтрацію, а також практично не змінює рівень креатиніну в сироватці крові. Екскреція мікроальбуміну з сечею або не змінюється, або знижується, коли, як сповіщалося, виділення натрію дещо зростає. Препарат в терапевтичних дозах практично не змінює в плазмі активність реніну та альдостерону. Амлодипін гальмує мезенгіальну клітинну проліферацію, але не впливає на синтез білків.

Амлодипін також викликає, як і інші дигідропіридины, антиагрегатну дію, гальмує адгезію тромбоцитів. У амлодипіну визначають антиоксидантну, мембраностабілізуючу і незначну імуномоделюючу ефективність.

Препарат повільно абсорбується, об'єм його розподілу 20 л/кг, загальний кліренс 0,5 л/хв. Біодоступність препарату при пероральному введенні собакам 88%, мишам, щурам – 100%. Біодоступність препарату при пероральному прийомі людьми – 52-88%. Зв'язок амлодипіну з білками плазми у людей складає 97-98%. У собак зв'язок з білками плазми - 97%, у щурів - 94%. Вважають, що біодоступність амлодипіну найбільша порівняно з іншими антагоністами кальцію.

Амлодипін метаболізується з низькою швидкістю до неактивних метаболітів, які екскрегуються з сечею, частково з жовчю. Пік концентрації досягається через 6-12 годин, але стаціонарна концентрація через 7-8 днів. Елімінація відбувається двофазно, друга фаза складає 97-98 годин. Період напівжиття препарату у плазмі після введення одноразової дози у людей складає 35 годин (у ніфедипіну – 2 години), 30 годин у собак, 3 години у щурів та 11 годин у мишей. Максимальна концентрація препарату в крові спостерігається через 6-12 годин. Період напіввиведення залежить від віку пацієнта та складає близько 53 годин у молодих та середнього віку хворих, та до 69 годин у осіб похилого віку. У здорових добровольців він дорівнює 34-36 годин. При порушенні функцій печінки період напіввиведення пролонгується, при нирковій недостатності не корелює із змінами концентрації в плазмі крові. Вважають, що ниркова недостатність значно не впливає на фармакокінетику амлодипіну. У людей похилого віку період напіввиведення не змінюється, а концентрація препарату в плазмі підвищується [7, 8].

Тривалість дії амлодипіну становить 24-36 годин. Препарат показаний при артеріальній гіпертензії, стенокардії напруги, вазоспастичній стенокардії, має благодійну дію на протікання синдрому Рейно. Можливо застосовувати препарат при серцевій недостатності, хоча дане питання дискусійне.

Прийом препарату на початку застосування показаний з дози 5 мг один раз на добу, при необхідності доза підвищується до 10 мг на добу через 7-14 днів. Похилим особам малою масою зазвичай призначають на початку лікування 2,5 мг 1 раз на добу [9,10].

Клініцисти віддають перевагу амлодипіну завдяки високій біодоступності, незначним коливанням концентрації в плазмі протягом доби, найдовшому періоду напіввиведення, особливому способу зв'язку з рецепторами, що забезпечує поступовий початок і припинення дії. Препарат практично не дає значних добових коливань артеріального тиску, що спостерігається у препараті короткочасної дії.

Амлодипін підтримує артеріальний тиск вночі, для його фармакологічної дії характерна відсутність ранкового підвищення артеріального тиску, що допомагає зменшити частоту гострих ускладнень артеріальної гіпертензії. Під час лікування у хворих не лише знижується артеріальний тиск, але також зменшується інтенсивність головного болю, частоту епізодів запаморочення. Спостерігаються випадки, коли запаморочення щезають взагалі [11]. Стабілізація артеріального тиску зранку та реалізація антиангінальної дії сприяє профілактиці гострих серцево-судинних ускладнень та робить амлодипін препаратом вибору для тривалого лікування ішемічної хвороби серця і артеріальної гіпертензії, а також при їх сполученні [12]. Амлодипін знижує систолічний і діастолічний артеріальний тиск, зменшує кількість нападів стенокардії та потребу пацієнтів у нітрогліцерині. Антиангінальна активність амлодипіну не залежить від типу геометрії лівого шлуночка серця, віку хворого, але є тенденція до збільшення ефективності препарату у жінок. Препарат є засобом вибору при лікуванні артеріальної гіпертензії у хворих з обструктивними захворюваннями легенів, тому що знижує загальний периферичний опір, зменшує після навантаження без підвищення серцевого викиду, знижує гіпоксію, підвищує постачання тканин киснем та пригнічує синтез кінінів [10,13].

Важливо зазначити, що після аортокоронарного шунтування прийом амлодипіну не підвищує ризик фібриляції передсердь, в той час як деякі антагоністи кальцію мають аритмогенні властивості. В той же час амлодипін практично не впливає на синоатриальну і атріовентрикулярну провідність, тому його можна призначати хворим з поперековою блокадою разом з бета-адреноблокаторами. Дуже важливою є здатність амлодипіну зменшувати гіпертрофію міокарду лівого шлуночка, мати благодійний вплив на стан атеросклеротичних бляшок та гальмуючий вплив на розвиток атеросклерозу, а також поліпшувати мікро циркуляцію. Дискусійним залишається лише питання про доцільність застосування препарату при хронічній серцевій недостатності, але останні клінічні дослідження в більшості випадків доводять ефективність застосування амлодипіну.

На сучасному етапі проведення досліджень інтенсивно вивчається ефективність амлодипіну у хворих з системними захворюваннями

сполучникової тканини на підставі вазопротекторної дії завдяки оксиду азоту та антисклеротичному ефекту. В дослідженнях ALNAT стверджувалася доцільність сумісного застосування амлодипіну з діуретинами. У відкритому проспективному дослідженні ACCT при лікуванні 1084 хворих на артеріальну гіпертензію, через 16 тижнів адекватний антигіпертензивний ефект амлодипіну був визначений у 86% пацієнтів. Лікування амлодипіном було більш ефективним у жінок, а також пацієнтів, вік яких перевищував 65 років. При цьому була добра переносимість препарату [17].

Дослідженнями PREVENT стверджувалася доцільність тривалого лікування амлодипіном, гальмування прогресування атеросклерозу і зниження ризику нестабільної стенокардії і необхідності в інвазійних втручаннях на коронарних артеріях. Дослідження NORMACISE продовжує вивчення антиатеросклеротичних властивостей. Згідно даним дослідження AASK, яке проводилося по вивченню нефропротекторної дії, зі своїми властивостями препарат не відрізнявся від метопрололу, але поступався раміприлу.

Дослідження CAPARES визначило зниження не благодійних епізодів після прийому амлодипіну у хворих після втручання на коронарних судинах. Дослідження CAPE встановили антиішемічні властивості амлодипіну, зменшення після його застосування потреби в нітрогліцерині, значне скорочення нападів стенокардії, частоти депресії сегменту ST, засвідчили доцільність комбінації амлодипіну з атенололом [17].

Таким чином, не тільки експериментальні, але й багатоцентрові дослідження довели наявність антиангінальної, антигіпертензивної, антиішемічної та антисклеротичної ефективності амлодипіну, доцільність сполучення з діуретинами, бета-адреноблокаторами, цінність в профілактиці серцево-судинних ускладнень у хворих з артеріальною гіпертензією. Тривала терапія препаратом відносно безпечна, не супроводжується розвитком ішемічних ускладнень. Але препарат дещо поступається інгібіторам АПФ по ефективності в профілактиці попередження ниркової недостатності у хворих гіпертонічним нефроангіосклерозом [16].

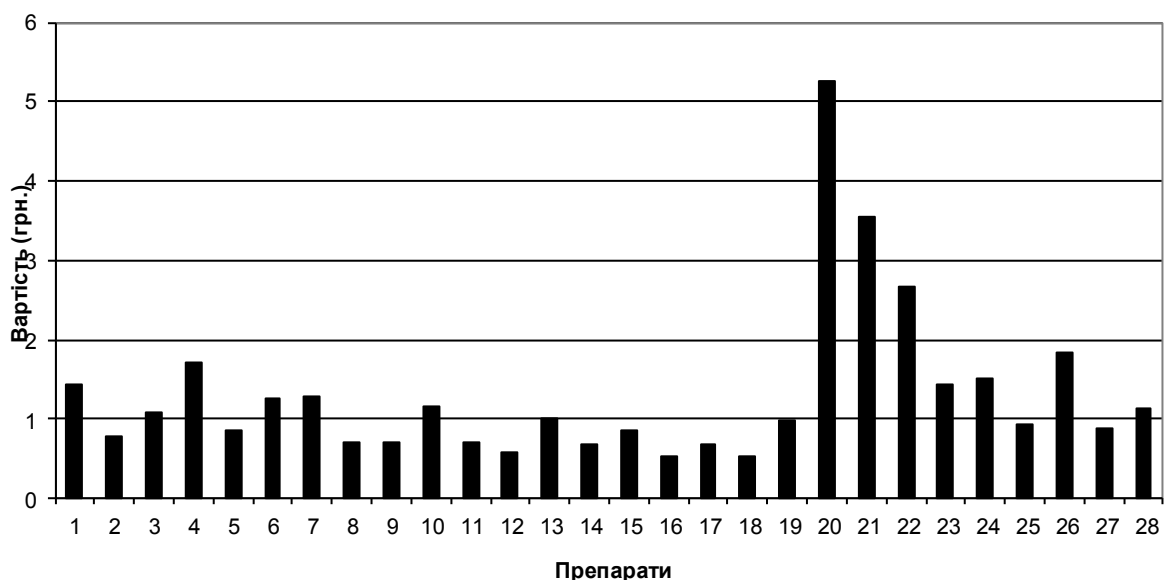
Єдиним недоліком амлодипіну є його значна вартість. Особливо це стосується препаратів іноземного виробництва. Але в останній час вітчизняними фармацевтичними фірмами освоєно випуск лікарських засобів амлодипіну, що робить їх більш доступними для широких верств населення. Станом на 10.02.2004 року на вітчизняному фармацевтичному ринку зареєстровано 14 торгових назв амлодипіну українського та іноземного виробництва у вигляді двадцяти семи форм випуску. Широта асортиментних пропозицій значно розширює межі цінового коридору препарату, дає змогу обрати препарат пацієнтам з різним рівнем достатку. Слід зазначити, що не дивлячись на високу ціну, препарат Норваск виробництва відомої фармацевтичної фірми Pfizer, залишається референтним препаратом серед інших лікарських засобів амлодипіну на фармацевтичному ринку України.

Для подальшої оцінки конкурентоспроможності лікарських засобів амлодипіну, нами проведено порівняння вартості препаратів, присутніх на ринку, за цінами прайс-листів щотижневика «Аптека» та інформацією бази даних «Лікарські засоби» компанії «Моріон» в перерахунку на середню разову терапевтичну дозу (таблиця).

## Вартість середніх терапевтичних доз препаратів амлодипіну

№ пор	Торгова назва	Виробник	Форма випуску	Вартість разової терапевтичної дози (грн.)
1	АМЛО	Genom Biotech (Індія)	табл. 10 мг №20	1.43
2	АМЛО	Genom Biotech (Індія)	табл. 5 мг №20	0.78
3	АМЛОВАСК	Фармак ВАТ (Україна)	табл. 0,01 г №10	1.09
4	АМЛОВАС®	Unique (Індія)	табл. 10 мг №30	1.71
5	АМЛОВАС®	Unique (Індія)	табл. 5 мг №20	0.85
6	АМЛОДАК-10	Cadila Healthcare (Індія)	табл., п/о 10 мг №10	1.25
7	АМЛОДАК-10	Cadila Healthcare (Індія)	табл., п/о 10 мг №100	1.29
8	АМЛОДАК-5	Cadila Healthcare (Індія)	табл., п/о 5 мг №10	0.71
9	АМЛОДАК-5	Cadila Healthcare (Індія)	табл., п/о 5 мг №100	0.71
10	АМЛОДИН	Intas Pharmaceuticals (Індія)	табл. 10 мг №28	1.17
11	АМЛОДИН	Intas Pharmaceuticals (Індія)	табл. 5 мг №28	0.71
12	АМЛОДИПИН-ЗТ	Здоровье ТОВ (Україна)	табл. 0,005 г №30	0.59
13	АМЛОНГ	Micro Labs (Індія)	табл. 10 мг №30	1.00
14	АМЛОНГ	Micro Labs (Індія)	табл. 5 мг №30	0.68
15	АМЛОПИН	Макпар (Індія)	табл. 10 мг №20	0.85
16	АМЛОПИН	Макпар (Індія)	табл. 5 мг №20	0.54
17	АМЛОПИН	Макпар (Індія)	табл. 7,5 мг №20	0.68
18	АМЛОПРИЛ-ДАРНИЦА	Дарниця ЗАО (Україна)	табл. 0,005 г №20	0.54
19	АМЛОПРИЛ-ДАРНИЦА	Дарниця ЗАО (Україна)	табл. 0,01 г №20	0.99
20	НОРВАСК®	Pfizer (Бельгія)	табл. 10 мг №30	5.26
21	НОРВАСК®	Pfizer (Бельгія)	табл. 5 мг №30	3.54
22	НОРМОДИПИН	Gedeon Richter (Венгрія)	табл. 10 мг №30	2.68
23	НОРМОДИПИН	Gedeon Richter (Венгрія)	табл. 5 мг №30	1.44
24	СТАМЛО	Dr. Reddy's (Індія)	табл. 10 мг №20	1.51
25	СТАМЛО	Dr. Reddy's (Індія)	табл. 5 мг № 20	0.94
26	ЕМЛОДИН®	Egis (Венгрія)	табл. 10 мг №30	1.85
27	ЕМЛОДИН®	Egis (Венгрія)	табл. 2,5 мг №30	0.89
28	ЕМЛОДИН®	Egis (Венгрія)	табл. 5 мг №30	1.13

Як видно з наведених даних, найбільш доступними для широко загалу являються препарати вітчизняного виробництва та індійських фармацевтичних фірм у порівнянні з оригінальними лікарськими засобами відомих Європейських країн. Однак необхідно визначити, скільки коштує збереження стабільності клінічного ефекту, якості життя і безпеки?



**Рис. Ранжування препаратів амлодипіну за вартістю середньої терапевтичної дози**

### Література:

1. Nayler W.G. Amlodipine / W.G. Nayler // Clin. Drug. Invest. – 2007 – Vol.132, Suppl.1. – P. 1-11.
2. Метелица Н.В. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистой системы. – 2-е изд. / Метелица Н.В. – М.: Изд-во Бином. – СПб: Невский диалект, 2002. – 926 с.
3. Nayler W.G. Antiaterogenic effects of amlodipine / W.G. Nayler // J. of Cardiovascular Pharmacology. – 2002. – Vol.20, Suppl. A. – P. 551-553.
4. Чекман І.С. Клінічна фармакологія та застосування антагоністів кальцію / І.С. Чекман // Лікування та діагностика. – 2007. - №3. – С. 17-19.
5. Карпов Ю.А. Антагонисты кальция – препараты первой линии в современной кардиологии / Ю.А. Карпов, Г.Н. Соболева // Тер. архив. – 2007. – Т.69, №1. – С. 74-78.
6. Time dependend variation in the natriuretic effect of amlodipine in saline loadedrats / A. Fujiura, T. Shiga, K. Ohashi et all // Pharmacology Communications. – 2009. – Vol.3, №2. – P. 157-161.
7. The metabolism and pharmacokinetics of amlodipine humans and animals / D.A. Stopher, A.P. Beresford, P.V. Macral // J. of cardivasc. pharmacology. – 2008. – Vol.12, Suppl.7. – P. 555-557.
8. Pharmacokinetics of amlodipine and its occupancy of calcium antagonists receptors / S. Gymada, N. Shigimoto, S. Uchida et all // J. of cardiovsc. pharmacology. – 2004. – Vol. 23, №3. – P. 466-472.
9. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Диапазон применения современных антагонистов кальция при сердечно-сосудистых заболеваниях / Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский // Тер. архив. – 2008. – Т.70, №12. – С. 80-84.

10. Лутай М.И. Применение производного дигидропиридина амлодипина при лечении стабильной стенокардии напряжения / М.И. Лутай, В.Л. Слободской, В.М. Ванджура // Укр. кардиол. журн. – 2008. - №11. – С. 13-15.

11. Опыт применения амлодипина в клинической практике / Т.А. Перцева, О.Г. Черкасова, И.В. Тищенко [та ін.] / Укр. кардиол. журн. – 2010. - №5. – С. 63-66.

12. Нетяженко В.З. Антигіпертензивна та антиішемічна ефективність амлодипіну у пацієнтів з артеріальною гіпертензією у поєднанні з ішемічною хворобою серця / В.З. Нетяженко, М.В. Бичко, О.М. Барна // Укр. кардиол. журн. – 2009. - №6. – С. 24-27.

13. Глущенко А. Роль антагоністів кальцію в лікуванні ішемічної хвороби серця / А. Глущенко, М. Шуба // Ліки України. – 2003. - №1. – С. 13-17.

14. Влияние антагонистов кальция верапамила и амлодипина на риск развития фибрилляции предсердий у больных после аортокоронарного шунтирования / С.В. Попов, М.Л. Кандинский, Б.Н. Козлов [и др.] // Кардиология. – 2003. – Т.43, №7. – С. 27-30.

15. Лизогуб И.В. Длительное применение амлодипина в лечении пациентов с гипертонической болезнью / И.В. Лизогуб, Е.Г. Купчинская, Г.В. Лизогуб // Укр. кардиол. журн. – 2009. - №5. – С. 45-50.

16. Влияние амлодипина на состояние интракардиальной и центральной гемодинамики у больных с артериальной гипертензией, обусловленной системными заболеваниями соединительной ткани / Л.В. Курята, Т.К. Лиазнец, С.И. Задунаев [та ін.] // Укр. кардиол. журн. – 2008. - №6. – С.61-64.

17. Моисеев С.В. Амлодипин: новые данные контролируемых исследований / С.В. Моисеев // Клин. фармакол. и терапия. – 2003. – Т12, №3. – С.59-62.

#### **АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТАГОНИСТОВ КальЦИЯ-ПРОИЗВОДНЫХ ДИГИДРОПИРИДИНА В УКРАИНЕ** **Шматенко А.П., Пригула Р.Л., Сирота П.С., Лихота А.Н.**

**Резюме.** Проведен анализ основных клинических показаний и возможности применения в кардиологической практике препаратов амлодипина, которые зарегистрированы в Украине. Проведен маркетинговый анализ и определены ценовые пропозиции препаратов данной группы отечественных и зарубежных производителей, которые представлены на фармацевтическом рынке.

**Ключевые слова:** амлодипин, стоимость, гипертоническая болезнь, кардиология, фармацевтический рынок.

#### **A PHARMACEUTICAL MARKET AND PROSPECT APPLICATION OF ANTAGONISTS CALCIUM-DERIVATIVES OF DIHYDROPYRIDINE IN UKRAINE**

**A.Shmatenko, R.Pritula, P.Sirota, A.Lihota**

**Summary.** The analysis of basic clinical testimonies and possibility of application in cardiologic practice of preparations of amlodipine is conducted, which are incorporated in Ukraine. A marketing analysis is conducted and a price is certain preparations of this group of domestic and foreign producers which are presented at the pharmaceutical market.

**Keywords:** amlodipine, cost, hypertensive illness, cardiology, pharmaceutical market.