

## Новости

**Значимость NT-proBNP в прогнозировании пользы от антигипертензивной терапии: данные исследования ASCOT**

**Целью** нового анализа исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) было определить прогностическую значимость NT-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в отношении риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с артериальной гипертензией (АГ); оценить возможную связь между уровнем NT-proBNP и изменениями артериального давления (АД); установить, можно ли по уровню NT-proBNP предсказывать пользу от антигипертензивной терапии.

**Методы.** В исследовании ASCOT 6549 пациентов с АГ без ишемической болезни сердца в анамнезе рандомизировали для получения антигипертензивной терапии по одной из двух схем: на основе блокатора кальциевых каналов амлодипина или β-блокатора атенолола. На протяжении 5,5 лет наблюдения сердечно-

сосудистые события были зафиксированы у 485 пациентов; этих больных сопоставили с 1367 участниками без сердечно-сосудистых событий.

**Результаты.** Использование уровня NT-proBNP в дополнение к традиционным предикторам риска улучшало прогнозирование риска сердечно-сосудистых событий на 22,4% ( $p < 0,0001$ ). Многомерный регрессионный анализ с поправкой на различные сопутствующие факторы показал, что повышение систолического АД на 1 мм рт. ст. ассоциировалось с более высоким (на 2% выше) исходным уровнем NT-proBNP ( $p < 0,0001$ ). Тем не менее уровень NT-proBNP предсказывал сердечно-сосудистый риск независимо от изменения АД (относительный риск на повышение log NT-proBNP на 1 стандартное отклонение = 1,24; 95% доверительный интервал 1,06-1,45;  $p = 0,007$ ). Применение при антигипертензивной терапии атенолола привело к повышению NT-proBNP на 69,6% через 6 мес ( $p < 0,0001$ ). Лечение на основе амлодипина, напротив, ассоциировалось со снижением NT-proBNP на 36,5% ( $p < 0,0001$ ). Анализ, проведенный

с поправкой на различные факторы, включая исходный уровень NT-proBNP и достигнутое АД, выявил, что пациенты группы амлодипина, у которых уровень NT-proBNP через 6 мес уменьшился ниже медианы (61 пг/мл), имели более низкий риск сердечно-сосудистых событий по сравнению с таковым у больных, не достигших такого снижения NT-proBNP (ОР 0,58; 95% ДИ 0,37-0,91).

**Выводы.** Использование уровня NT-proBNP в дополнение к традиционным маркерам позволяет значительно повысить точность прогнозирования сердечно-сосудистого риска. Антигипертензивная терапия на основе амлодипина ассоциировалась с более благоприятной динамикой NT-proBNP по сравнению с лечением на основе атенолола.

Welsh P., Pouller N.R., Chang C.L., Sever P.S., Saitta N.; on behalf of the ASCOT Investigators. The Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Determining Antihypertensive Benefit: Observations From the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). Hypertension. Опубликовано онлайн 9 декабря 2013 г.

**Амлодипин повышает продукцию оксида азота и уменьшает нитрооксидативный стресс независимо от антигипертензивного эффекта**

В предыдущих клинических исследованиях было установлено, что амлодипин уменьшает частоту сердечно-сосудистых событий в значительно большей степени, чем этого можно было бы ожидать на основании снижения брахиального АД. Данный эффект, по крайней мере частично, может объясняться благоприятным плейотропным воздействием амлодипина на функцию эндотелиальных клеток. **Целью** настоящего исследования было изучить влияние амлодипина на биодоступность оксида азота (NO) и уровень цитотоксического пероксинитрита (ONOO<sup>-</sup>).

**Методы.** В ходе эксперимента крысам со спонтанной АГ назначали амлодипин в дозе 5 мг/кг/сут на протяжении 8 нед. Животные контрольной группы получали плацебо. Продукцию NO и ONOO<sup>-</sup> в аорте и эндотелиальную функцию оценивали *ex vivo* с помощью амперометрических наносенсоров после максимальной стимуляции кальциевым ионофором. АД определяли с помощью манжеты, накладываемой на хвост.

**Результаты.** По сравнению с исходными показателями терапия плацебо привела к снижению продукции NO со  $157 \pm 11$  нмоль до  $55 \pm 6$  нмоль и повышению ONOO<sup>-</sup> с  $69 \pm 7$  нмоль до  $156 \pm 19$  нмоль. Отношение NO/ONOO<sup>-</sup> как достоверный маркер функции эндотелиальной NO-синтазы снизилось с исходных  $2,3 \pm 0,3$  до  $0,3 \pm 0,1$ . По сравнению с плацебо амлодипин восстанавливал высвобождение NO до  $101 \pm 3$  нмоль, снижал продукцию ONOO<sup>-</sup> до  $50 \pm 4$  нмоль и повышал отношение NO/ONOO<sup>-</sup> до  $2,0 \pm 0,2$ . Аналогичные изменения наблюдались в отношении эндотелиальной функции. Среднее АД в группе плацебо повысилось на  $25 \pm 1$  мм рт. ст., в то время как в группе амлодипина АД снизилось на  $7 \pm 3$  мм рт. ст.

**Выводы.** Амлодипин повышает биодоступность NO, уменьшает нитрооксидативный стресс непропорционально снижению АД. Данный прямой вазопропротекторный эффект амлодипина может реализовываться в снижении риска атеротромботических событий, как это наблюдалось в клинических исследованиях.

Mason R.P., Jacob R.F., Corbalan J.J. et al. Amlodipine Increased Endothelial Nitric Oxide and Decreased Nitrooxidative Stress Disproportionately to Blood Pressure Changes. Am J Hypertens. Опубликовано онлайн 29 октября 2013 г.

**Влияние разделения суточной дозы амлодипина на фармакокинетику препарата и 24-часовой контроль артериального давления**

В лечении АГ с целью повышения compliance рекомендуется применение длительнодействующих антигипертензивных препаратов с назначением 1 раз в сутки. Тем не менее не установлено, можно ли путем разделения суточной дозы таких препаратов еще больше оптимизировать контроль АД на протяжении 24-часового периода. **Целью** настоящего исследования было изучить влияние разделения суточной дозы амлодипина 10 мг на фармакокинетику, жесткость артерий и контроль АД.

**Методы.** В исследовании приняли участие амбулаторные пациенты с АГ. Первые 8 нед больные получали амлодипин 10 мг/сут за 2 приема, последующие 8 нед – амлодипин 10 мг/сут за 1 прием. Исходно, после 4 и 8 нед терапии в каждом периоде с помощью амбулаторного мониторинга АД определяли 24-часовое, дневное и ночное АД, а также АД в ранние утренние часы. Жесткость артерий оценивали по кардиологическому сосудистому индексу (CAVI).

**Результаты.** В исследовании включили 10 пациентов (7 мужчин, 3 женщины; средний возраст  $61,0 \pm 15,3$  лет). По среднему 24-часовому АД двухкратный прием в сутки статистически не отличался от однократного ( $129,7 \pm 7,3/80,1 \pm 7,9$  мм рт. ст. vs  $130,5 \pm 11,8/80,1 \pm 7,9$  мм рт. ст. соответственно). По уровням дневного, ночного и АД в ранние утренние часы схемы приема также не различались. Кроме того, при одно- и двухкратном приеме отсутствовали различия по минимальной концентрации амлодипина в плазме в течение суток ( $22,37 \pm 7,66$  vs  $20,57 \pm 8,22$  нг/мл соответственно) и значениям индекса CAVI ( $8,2 \pm 1,8$  vs  $8,5 \pm 1,0$  соответственно).

**Выводы.** У пациентов с АГ назначение суточной дозы амлодипина в 2 приема не ассоциируется с ухудшением фармакокинетики препарата и снижением 24-часового контроля АД.

Miyoshi K., Okura T., Nagao T. et al. Effects of dividing amlodipine daily doses on trough drug concentrations and blood pressure control over a 24-hour period. Clin Ther. 2013; 35 (9): 1418-1422.

Подготовил Алексей Терещенко

# НОРВАСК

## Для людей. Для жизни.



Норваск® (амлодипина бесилат), таблетки по 5 мг и 10 мг, 30 или 60 таблеток в упаковке.

Краткая инструкция для медицинского использования препарата.

**Показания к применению:** артериальная гипертензия; хроническая стабильная стенокардия; вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала). **Способ применения и дозы.** Рекомендованная начальная доза препарата Норваск® составляет 5 мг 1 раз в сутки, максимальная суточная доза составляет 10 мг 1 раз в сутки. **Противопоказания:** известная повышенная чувствительность к дигидропиридинам, амлодипину или к какому-либо компоненту препарата; артериальная гипотензия тяжелой степени; шок (включая кардиогенный шок); обструкция выводящего тракта левого желудочка (например, стеноз аорты тяжелой степени); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда. **Побочные реакции:** часто наблюдались такие побочные реакции, как сонливость, головокружение, головная боль, приливы, боль в брюшной полости, тошнота, отеки голеней, отеки, утомляемость. Для подробной информации см. полную инструкцию по применению препарата. **Особенности применения:** пациентам с сердечной недостаточностью, нарушением функции печени, а также пациентам пожилого возраста следует назначать препарат с осторожностью. Не рекомендуется применять Норваск® вместе с грейпфрутом или грейпфрутовым соком. Норваск® может оказывать незначительное или умеренное влияние на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами. **Взаимодействие с лекарственными препаратами:** амлодипин следует с осторожностью назначать вместе с ингибиторами и индукторами CYP3A4. Гипотензивный эффект амлодипина потенцирует гипотензивный эффект других антигипертензивных препаратов. Из-за риска развития гиперкалиемии рекомендуется избегать применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, у склонных к злокачественной гипертермии пациентов, а также при лечении злокачественной гипертермии. **Фармакологические свойства:** амлодипин – антагонист ионов кальция (производное дигидропиридина), который блокирует поступление ионов кальция в миокард и к клеткам гладкой мускулатуры. **Категория отпуска:** по рецепту. Перед использованием препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов. Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику. Регистрационное свидетельство № UA/5681/01/01, UA/5681/01/02 от 26.10.11 г., 08.02.13.



За дополнительной информацией обращаться в:  
Представительство «Файзер Ейч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине:  
03038, г. Киев, ул. Амосова, 12, «Горизонт Парк» бизнес-центр, 12-13 этаж  
Тел. (044) 291-60-50