

ВПЛИВ АМЛОДИПІНУ НА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ І СМЕРТНІСТЬ ПРИ ВИРАЖЕНІЙ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ — ДОСЛІДЖЕННЯ PRAISE (короткий виклад)

M. Packer, C. M. O'Connor, J. K. Ghali, et al., for the Prospective Amlodipine Survival Evaluation Study Group. N Engl J Med 1996; 335: 1107–1114. CA News 1996; 6(1): 1–3

Попередні дослідження засвідчили, що коротко- або довготривале застосування блокаторів кальцієвих каналів може погіршити клінічний перебіг хронічної серцевої недостатності (ХСН) і навіть збільшити ризик смерті у хворих з вираженою дисфункцією лівого шлуночка. Відтак у багатьох випадках лікарі уникали антагоністів кальцію, навіть коли серцева недостатність супроводжувалась артеріальною гіпертензією або стенокардією. Метою цього дослідження стала оцінка впливу тривалого лікування новим антагоністом кальцію амлодипіном на захворюваність і смертність пацієнтів з вираженою ХСН.

Матеріал і методи. У дослідження було включено 1153 пацієнти з задишкою в спокої або при найменшому фізичному навантаженні (ХСН III–IV функціональних класів за градацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації). У всіх хворих, незважаючи на базисне лікування інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту, діуретиками і серцевими глікозидами, а в окремих випадках — нітратами, компенсації кровообігу не досягнули. При ехокардіографічному дослідженні фракція викиду лівого шлуночка у всіх пацієнтів була меншою, ніж 30%. Рандомізацію здійснили подвійним сліпим методом: 582 пацієнтам до базисних ліків додали плацебо, а 571 — амлодипін у дозі 5–10 мг на добу; тривалість лікування становила від 6 до 33 місяців. Первинними кінцевими точками дослідження були смерть від будь-якої причини або ускладнення з боку серцево-судинної системи, які зумовили необхідність нової госпіталізації.

Результати. Первинні кінцеві точки були досягнуті у 42% хворих у групі плацебо і 39% — у групі амлодипіну, що свідчило про зменшення кількості фатальних і нефатальних ускладнень ХСН на фоні лікування амлодипіном на 9%. Померло 38% пацієнтів у групі плацебо і 33% — в групі амлодипіну (зменшення ризику смерті на 16%, $P=0.07$). У пацієнтів з ішемічною хворобою серця вірогідність досягнення первинних кінцевих точок при лікуванні амлодипіном і плацебо не відрізнялась, тоді як при кардіоміопатії неішемічного походження амлодипін зменшив загальний ризик смерті і нових госпіталізацій на 31% ($P=0.04$), причому смертність, взята окремо, зменшилась на 46% ($P<0.001$). Приступи стенокардії та неконтрольована артеріальна гіпертензія рідше спостерігались при терапії амлодипіном. Кількість хворих, які передчасно припинили лікування з огляду на побічні ефекти, у групах амлодипіну і плацебо достовірно не відрізнялась.

Висновки. Амлодипін не збільшив серцево-судинну захворюваність і смертність у хворих з вираженою серцевою недостатністю, а в групі пацієнтів з неішемічною дилатативною кардіоміопатією достовірно зменшив захворюваність і смертність. Тривале лікування амлодипіном добре переносилося хворими і не супроводжувалося збільшенням кількості побічних ефектів порівняно з плацебо.

АМЛОДИПІН: НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ (коментар)

У хворих з систолічною дисфункцією лівого шлуночка і зменшеним серцевим викидом спазм периферичних судин є, з одного боку, важливим компенсаторним механізмом підтримання адекватного кровопостачання тканин, а з другого — фактором зростання перед- і піс-

лявантаження на серце, зниження фізичної працездатності і посилення хронічної серцевої недостатності (ХСН). Тому периферичні вазодилататори є одними з найефективніших засобів поліпшення прогнозу та якості життя хворих з ХСН.

Препарати з групи антагоністів кальцію (АК) мають виражену судинорозширюючу дію. Вони здатні запобігати стенокардії, знижувати рівень артеріального тиску і підвищувати толерантність до фізичного навантаження (прим.: детальніше особливості механізмів дії різних АК описано в “Медицині світу” 1997; Т. 2 (№ 3): С. 138—140). Легше розслаблення і діастолічне наповнення лівого шлуночка на фоні лікування АК забезпечує кращий функціональний стан хворих із серцевою недостатністю при збереженій скоротливій здатності міокарда, насамперед, на фоні гіпертензивного серця. Але попередні дослідження не дали підстав рекомендувати АК для тривалого повсякденного застосування при ХСН, зумовленої систолічною дисфункцією серцевого м'яза і при нормальних вихідних цифрах артеріального тиску. Зокрема, небезпека використання АК з груп верапамілу і дилтіазему зумовлена їх вираженою негативною інотропною дією, погіршенням скоротливості міокарда і посиленням клінічних проявів ХСН. Натомість, похідні дигідропіридину спричинюють рефлекторну симпатoadреналову активацію, збільшують частоту серцевих скорочень і, відповідно, можуть призвести до погіршення діастолічного наповнення лівого шлуночка, зростання потреби міокарда в кисні та появи порушень серцевого ритму. Навіть застосування нових пролонгованих форм АК (ніфедипін-ретард, верапаміл-ретард), а також препаратів другого покоління з селективною дією на певні судини (нікардипін, нісолдипін, фелодипін) не дало змоги уникнути несприятливих побічних ефектів АК у пацієнтів з вираженою ХСН.

Амлодипін — вазоселективний антагоніст кальцію другого покоління з підгрупи похідних дигідропіридину, який забезпечує глибоку дилатацію артерій без негативного впливу на систолічну функцію лівого шлуночка. Переваги амлодипіну: можливість прийому один раз на добу, поступове і стійке зниження артеріального тиску, відсутність ортостатичної гіпотензії, рефлекторної тахікардії і порушень провідності. При лікуванні цим препаратом рідше, ніж при застосуванні інших антагоністів кальцію, виникають побічні ефекти: набряки, почервоніння обличчя і болі голови.

Багатоцентрове дослідження PRAISE вперше засвідчило можливість поліпшення довготривалого прогнозу хворих з серцевою недостатністю 3—4 функціональних класів на фоні лікування медикаментозним засобом з групи антагоністів кальцію. Застосування нового препарату амлодипіну виявилось безпечним і не погіршило клінічний перебіг ХСН навіть у найтяжчих категоріях хворих. Амлодипін не лише сприяв усуненню симптомів ХСН, дав змогу запобігти приступам стенокардії та неконтрольованій артеріальній гіпертензії, а й зменшив захворюваність і смертність при серцевій недостатності неішемічного генезу.

Парадокс результатів PRAISE полягає в тому, що відчутна антиангінальна дія амлодипіну давала підстави сподіватись ефекту амлодипіну саме при ХСН, пов'язаній з ішемією. Механізм подовження життя хворих з дилатаційною кардіоміопатією незрозумілий. Щоправда, при встановленні діагнозу основного захворювання в дослідженні PRAISE застосовувались лише клінічні критерії, а не “золотий стандарт” — коронарна ангіографія. Але слід враховувати й те, що при дилатаційній кардіоміопатії звичайно серцеву недостатність коригувати легше, ніж при дилатації лівого шлуночка ішемічного походження.

Незважаючи на чималу кількість невирішених питань, результати дослідження PRAISE дають змогу доповнити алгоритми лікування ХСН у хворих з систолічною дисфункцією лівого шлуночка (детально тактику лікування цих хворих описано в “Медицині світу” 1996; Т. 1 (№ 1): С. 3—16). По-перше, при рефрактерній серцевій недостатності до медикаментозної терапії інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту, діуретиками і серцевими глікозидами за відсутності протипоказів можна додавати амлодипін. По-друге, амлодипін є безпечним засобом корекції стенокардії і артеріальної гіпертензії у хворих з низькою фракцією викиду.

Переклад і коментар *Олега Жарінова*