

ВПЛИВ АМЛОДИПІНУ* НА ПРОГРЕСУВАННЯ АТЕРОСКЛЕРОЗУ І ЧАСТОТУ ВИНИКНЕННЯ КЛІНІЧНИХ ПОДІЙ Скорочений виклад

B. Pitt, R. P. Byington, C. D. Furberg et al.
Circulation. 2000;102:1503-1510

На підставі ангиографічних досліджень можна зробити припущення, що блокатори кальцієвих каналів запобігають формуванню нових атеросклеротичних уражень коронарних артерій, прогресуванню мінімальних коронарних уражень чи обом цим процесам. Це важливо, оскільки є дані, що гострі коронарні події виникають внаслідок розриву маленької атеросклеротичної бляшки, а не внаслідок прогресування великої атеросклеротичної бляшки до виникнення критичного стенозу артерії. Однак ці дані базувались на ретроспективних аналізах і тому їх можна розглядати лише як гіпотезу.

Амлодипіну безилат (Норваск) є тривалодіючим дигідропіридиновим антагоністом кальцію з ліпофільними властивостями, антиоксидантними ефектами, який має здатність запобігати виникненню експериментального атеросклерозу. Ми зробили припущення, що амлодипін сповільнить прогресування атеросклерозу в коронарних і сонних артеріях і внаслідок цього знизить ризик клінічних подій, не впливаючи при цьому негативно на частоту серцево-судинних ускладнень (негативні тенденції, які було виявлено при попередніх дослідженнях дигідропіридинових антагоністів кальцію). У цій статті описано результати проспективного рандомізованого дослідження судинних ефектів Норваску (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc — PREVENT).

Методи

Побудова дослідження

PREVENT було багатоцентровим, рандомізованим, плацебо-контрольованим, подвійно-сліпим клінічним дослідженням, яке включало 825 пацієнтів, що мали ангиографічні докази ішемічної хвороби серця. Завданнями дослідження було оцінити вплив амлодипіну на сповільнення ранніх атеросклеротичних уражень коронарних артерій протягом 3 років, а також на прогресування товщини інтима-медіа (TIM) в сонних артеріях у підгрупі з 377 пацієнтів. Крім ангиографічних даних про наявність атеросклеротичних бляшок, іншими критеріями включення у дослідження були: діастолічний артеріальний тиск < 95 мм рт. ст., загальний холестерин < 325 мг/дл і глюкоза крові натще < 200 мг/дл.

Норваск спочатку призначали в дозі 5 мг один раз на день і через 2 тижні її збільшували при нормальній переносимості до 10 мг один раз на день. Остаточну ангиограму отримували через 36 місяців після рандомізації.

Ангиографічні методи і результати

Первинним завданням дослідження було визначити, чи амлодипін сповільнить прогресування ранніх атеросклеротичних уражень у коронарних артеріях, що їх оцінювали на основі зміни середнього мінімального діаметра з використан-

* Амлодипін — оригінальна розробка компанії Пфайзер. В Україні препарат продається під назвою НОРВАСК.

ням кількісної коронарної ангіографії. За атеросклеротичні сегменти вважали сегменти коронарних артерій з діаметром стенозу $\leq 30\%$ при вихідному обстеженні. При аналізі прогресування хвороби оцінювали до 12 коронарних сегментів. Судини, на яких виконували інвазивні втручання, з аналізу виключали.

Ультразвукові методи і результати

Другою гіпотезою, яку перевіряли, було те, чи амлодипін сповільнює прогресування атеросклерозу в сонних артеріях, що оцінювали за допомогою двомірної ультрасонографії. Максимальну ТІМ вимірювали в кожному з 12 різних сегментів стінки сонних артерій. Було два вихідних ультразвукових дослідження і по одному кожні 6 місяців протягом 36 місяців.

Моніторування клінічних подій

Оцінювали виникнення таких клінічних подій: смерть від усіх причин, виникнення фатальних/нефатальних судинних ускладнень, а також необхідність виконання інвазивних втручань. В аналіз включали: смерть, інфаркт міокарда, інсульт, серцеву недостатність, яка вимагала госпіталізації, та епізоди нестабільної стенокардії, які вимагали госпіталізації.

Спостерігали також за частотою виникнення злоякісних захворювань і кровотеч.

Результати

Ангіографічні результати

Якісні ангіограми в динаміці вдалось отримати в 82% пацієнтів. Щодо первинної кінцевої точки (середні зміни за 3 роки мінімального діаметра в сегментах коронарних артерій зі стенозом $\leq 30\%$) група плацебо і амлодипіну мали фактично ідентичні ступені середнього зменшення мінімального діаметра — відповідно 0,084 проти 0,095 мм ($P = 0,38$).

Результати ультрасонографії

На протипагу цьому, амлодипін мав виражений ефект на прогресування атеросклерозу в сонних артеріях — у групі плацебо було зростання ТІМ за 3 роки на 0,033 мм, тоді як у групі амлодипіну ТІМ зменшилась на 0,013 мм ($P = 0,007$).

Клінічні події

У таблиці подано частоту настання клінічних подій, а на рисунках — криві настання подій відповідно у групах амлодипіну і плацебо.

Амлодипін не мав впливу на смертність від усіх причин. Коли скомбінували фатальні і нефатальні коронарні і цереброваскулярні ускладнення, то у групі амлодипіну їх було 23, а в групі плацебо — 28. Амлодипін знизив частоту госпіталізацій з приводу нефатальної застійної серцевої недостатності і нестабільної стенокардії (61 в групі амлодипіну і 88 — в групі плацебо), особливо суттєво амлодипін знизив частоту виникнення нестабільної стенокардії (відповідно 60 випадків проти 85). Амлодипін також знизив частоту виконання процедур коронарної реваскуляризації (53 проти 86 в групі плацебо), незважаючи на застосування бета-блокаторів, нітратів чи ліпідознижуючої терапії. Коли скомбінувати всі ускладнення і виконані процедури реваскуляризації, то менша кількість подій у групі амлодипіну (86 проти 116 в групі плацебо) була в основному за рахунок зниження частоти нестабільної стенокардії і процедур реваскуляризації.

Таблиця.
Клінічні події і процедури,
які виникли протягом трьох років спостереження
за лікованою групою

Ускладнення	Група амлодипіну (n=417)		Група плацебо (n=408)		HR(-Амлодипін/плацебо)	95% ІВ для HR	P
	Число учасників, що мали ускладнення	Щорічна частота на 100 пацієнтів	Число учасників, що мали ускладнення	Щорічна частота на 100 пацієнтів			
Смертність від усіх причин	6	0,5	8	0,7	0,74	0,26--2,12	0,57
Серйозні судинні ускладнення							
Фатальний/нефатальний ІМ	19	1,5	20	1,6	0,94	0,5--1,75	
Фатальний/нефатальний інсульт	5	0,4	5	0,4	0,99	0,29--3,41	
Інші фатальні судинні ускладнення	0	0	4	0,3	-	-	
Будь-яке серйозне судинне ускладнення	23	1,8	28	2,3	0,82	0,47--1,42	0,47
Інші задокументовані нефатальні судинні ускладнення							
Застійна серцева недостатність	1	0,1	5	0,4	0,2	0,02--1,67	
Нестабільна стенокардія	60	4,8	85	6,9	0,67	0,48--0,93	
Будь-яке ускладнення	61	4,9	88	7,2	0,65	0,47--0,91	0,01
Серйозні судинні процедури							
А Ш	17	1,4	29	2,4	0,57	0,31--1,03	
Інша серйозна процедура	40	3,2	67	5,5	0,56	0,38--0,83	
Будь-яка серйозна судинна процедура	53	4,2	86	7,0	0,57	0,41--0,81	0,0-01
Будь-яке серйозне/задокументоване судинне ускладнення чи процедура	86	6,9	116	9,5	0,69	0,52--0,92	0,0-01

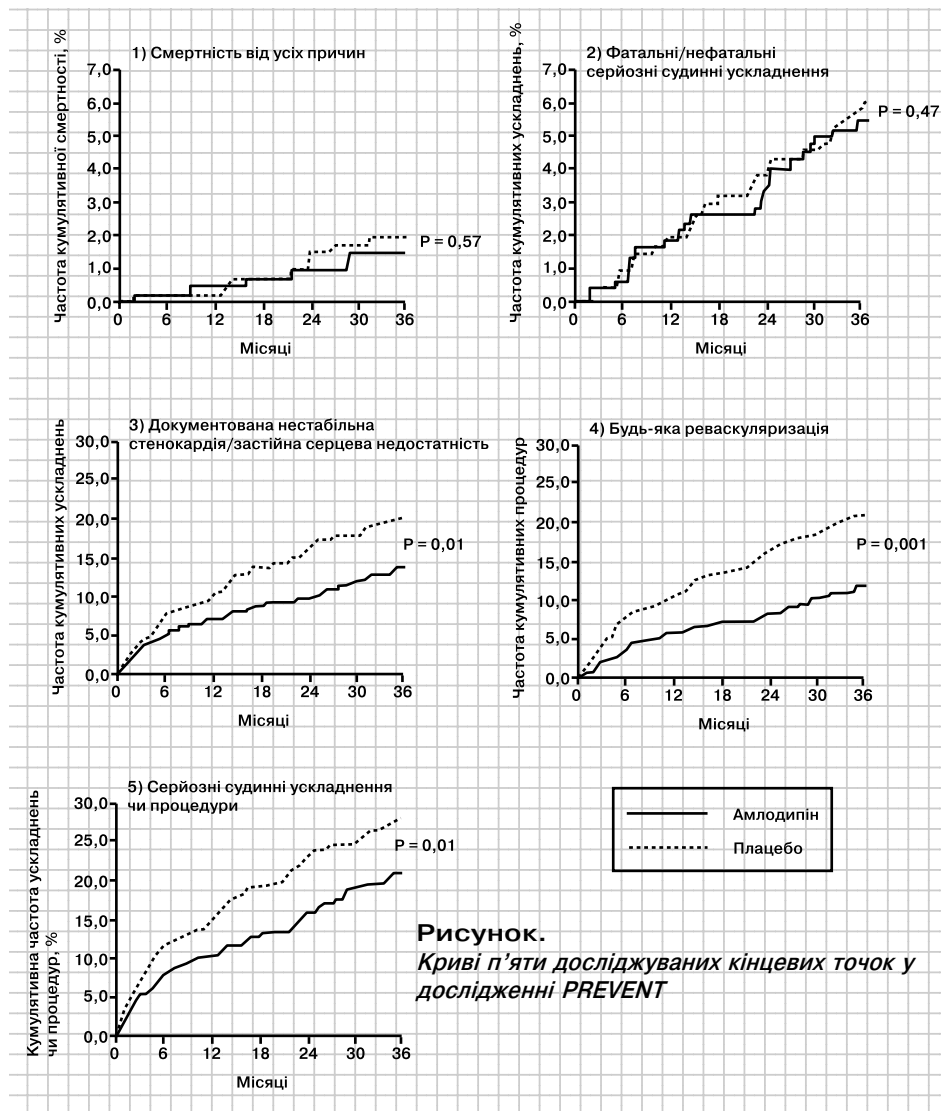


Рисунок.

Криві п'яти досліджуваних кінцевих точок у дослідженні PREVENT

Протягом другого і третього років спостереження було виявлено 15 випадків раку в групі амлодипіну і 8 — в групі плацебо. У перший рік було відповідно 7 і 4. Ця тенденція збігається з результатами деяких попередніх досліджень, які пов'язують довготривале застосування антагоністів кальцію з тенденцією до зростання частоти виникнення раку. Проте не всі дослідження виявили цю тенденцію. Загалом госпіталізували 10 учасників дослідження з приводу кровотечі — по 5 у кожній групі. Під час спостереження 40 пацієнтів з групи амлодипіну і 28 з групи плацебо відзначали принаймні 1 епізод кровотечі, переважно з носа.

Інші результати

Піддатливість до лікування, яку оцінювали за кількістю використаних таблеток, була 79% для амлодипіну і 83% для плацебо. Через 4 місяці лікування і сис-

толічний, і діастолічний АТ був нижчим у групі амлодипіну (122/75 проти 130/79 мм рт. ст. у групі плацебо).

Обговорення

Отримані результати не змогли підтримати гіпотезу про те, що амлодипін впливає на розвиток чи прогресування мінімальних атеросклеротичних бляшок у коронарних артеріях. Не виявлено також впливу амлодипіну на прогресування середніх і виражених атеросклеротичних бляшок у коронарних артеріях.

І навпаки, амлодипін мав виражений ефект на прогресування атеросклерозу в сонних артеріях, що оцінювали за допомогою двомірної ультрасонографії. Одним з пояснень цієї розбіжності може бути відмінність у чутливості двомірної ультрасонографії і коронарної ангіографії щодо виявлення ранніх атеросклеротичних змін в артеріях. Експериментальні дослідження засвідчили, що атеросклеротичні бляшки спочатку уражують стінку артерії або зовнішній діаметр артерії, не змінюючи внутрішнього діаметра судини. Іншим поясненням може бути гіпотензивна дія амлодипіну: може бути різний ступінь зниження напруження стінки сонних і коронарних артерій. Попри це ступінь атеросклеротичного ураження сонних артерій корелює з підвищенням ризику серцевої захворюваності і смертності.

Амлодипін не впливав на ризик смерті від усіх причин чи ризик виникнення важких серцево-судинних ускладнень — інфаркту міокарда чи інсульту. Проте статистична потужність для виявлення різниці між групами з приводу названих показників була низькою, оскільки була досить невисока частота цих подій (< 2%).

Дуже важливою є знахідка, що амлодипін суттєво знизив частоту нестабільної стенокардії і коронарної реваскуляризації. Поліпшення вазомоторного тону коронарних артерій можна пояснити безпосереднім ефектом амлодипіну на гладкі м'язи судин чи ендотеліальну функцію. Це зниження частоти госпіталізацій з приводу нестабільної стенокардії і частоти реваскуляризацій виявили, незважаючи на те, що пацієнти отримували бета-блокатори, нітрати і ліпідознижуючі препарати. Зниження частоти нестабільної стенокардії могло би спричинити нижчу частоту виконання коронарної ангіографії і реваскуляризацій. Ці позитивні ефекти не було виявлено в попередніх ангіографічних дослідженнях з ніфедипіном чи нікардипіном у пацієнтів зі стабільною ІХС. Це може свідчити, що амлодипін має додаткові позитивні ефекти.

Додаткову цінність має той факт, що частота виникнення нестабільної стенокардії і частота виконання коронарних реваскуляризацій почали різнитись між групами дуже рано після рандомізації. У попередніх дослідженнях статини й інгібітор АПФ раміприл знизили загальну смертність, частоту нефатальних ІМ і реваскуляризацій у пацієнтів зі стабільною ІХС, проте позитивна тенденція почала з'являтися лише через рік після початку лікування. Додавання до лікування амлодипіну могло б дати ранній ефект і ще більше знизити частоту реваскуляризацій і госпіталізацій з приводу нестабільної стенокардії. Можна зробити припущення, що амлодипін дав би шанс статину чи інгібітору АПФ знизити серйозні ускладнення ІХС за рахунок впливу на патофізіологію атеросклерозу, розрив бляшки чи тромбоз і таким чином уникнути коронарної реваскуляризації. Тобто амлодипін міг би і далі знизити необхідність у коронарній реваскуляризації, яку виявили в попередніх рандомізованих дослідженнях медикаментозної терапії проти коронарної ангіопластики, а саме RITA-2 і AVERT. Проте така стратегія вимагає проспективного дослідження.

Підготувала *Лілія Юхимів*