

Влияние антигипертензивных препаратов на сердечно-сосудистые события у пациентов с ишемической болезнью сердца и нормальным артериальным давлением

Рандомизированное контролируемое исследование CAMELOT

S.Nissen, E.Tuzcu, P.Libby, P.Thompson, M.Ghali, D.Garza, L.Berman, H.Shi, E.Buebendorf, E.Topol for the CAMELOT Investigators

Резюме. Актуальность исследования. Влияние антигипертензивных препаратов на различные сердечно-сосудистые события (ССС) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и нормальным уровнем артериального давления (АД) до настоящего времени остается неопределенным.

Цель. Сопоставить эффекты амлодипина или эналаприла в сравнении с плацебо на развитие СССР у больных ИБС.

Дизайн, пациенты и методы исследования. Исследование является двойным слепым рандомизированным многоцентровым 24-месячным (с апреля 1999 по апрель 2002 г.), сравнивающее действие амлодипина или эналаприла с плацебо у 1991 пациента с ангиографически верифицированной ИБС (>20% стенозом при коронарной ангиографии) и диастолическим АД < 100 мм рт. ст. В субисследовании у 274 больных с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВУЗИ) оценивали прогрессирование атеросклероза.

Терапия. Пациенты рандомизированно получали 10 мг амлодипина, 20 мг эналаприла или плацебо. ВУЗИ проводили перед началом и по окончании исследования.

Оценка основных исходов. Основным параметром эффективности препаратов была частота СССР при приеме амлодипина по сравнению с плацебо. Другие параметры включали сравнение амлодипина с эналаприлом и эналаприла с плацебо. СССР включали смерть из-за события, инфаркт миокарда без смертельного исхода, резанимированную остановку сердца, вмешательство по коронарной реваскуляризации, госпитализацию из-за стенокардии, застойной сердечной недостаточности, фатальный и нефатальный инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения и впервые диагностированное заболевание периферических сосудов. Основной целью ВУЗИ являлась оценка процентного изменения объема атеросклеротических бляшек.

Результаты. В обобщенной выборке пациентов средний уровень АД составил 129/78 мм рт. ст. В группе плацебо АД увеличилось на 0,7/0,6 мм рт. ст., а в группах амлодипина и эналаприла снизилось на 4,8/2,5 и 4,9/2,4 мм рт.ст. соответственно ($p < 0,001$ для обеих групп в сравнении с плацебо). СССР развились у 151 (23,1%) пациента в группе плацебо, у 110 (16,6%) получавших амлодипин [соотношение риска (HR)=0,69; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,54–0,88; $p=0,003$] и у 136 (20,2%) пациентов, получавших эналаприл (HR=0,85; 95% ДИ 0,67–1,07; $p=0,16$). Основным параметром – различия в частоте СССР между эналаприлом и амлодипином – оказался статистически незначимым (HR=0,81; 95% ДИ 0,63–1,04; $p=0,10$). При ВУЗИ выявлена тенденция к снижению прогрессирования атеросклероза в группе амлодипина по сравнению с плацебо ($p=0,12$) со значительно меньшей прогрессией в подгруппе с систолическим АД выше среднего ($p=0,02$). По сравнению с исходными показателями ВУЗИ показало рост бляшек в группе плацебо ($p < 0,001$), тенденцию к прогрессированию атеросклероза в группе эналаприла ($p=0,08$) и отсутствие прогрессирования в группе амлодипина ($p=0,031$). В группе амлодипина показатель корреляционной связи (r) между снижением АД и прогрессированием атеросклероза составил 0,19 ($p=0,07$).

Выводы. Назначение амлодипина пациентам с ИБС и нормальным АД приводило к снижению частоты СССР. При приеме эналаприла наблюдался аналогичный, но менее выраженный и статистически не столь значимый эффект. ВУЗИ продемонстрировало замедление прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов при приеме амлодипина.

Effects of antihypertensive drugs on cardiovascular events in patients with coronary heart disease and normal blood pressure

Randomized controlled CAMELOT study

S. Nissen, E. Tuzcu, P. Libby, P. Thompson, M. Ghali, D. Garza, L. Berman, H. Shi, E. Buebendorf, E. Topol

Summary. Background. The effect of antihypertensive drugs on different cardiovascular events (CVE) in patients with coronary heart disease (CHD) and normal blood pressure (BP) remains unknown to the present day.

Objective: to evaluate the effects of amlodipine or enalapril versus placebo on the development of CVE in patients with CHD.

Design, subjects, and methods: This is a double-blind, randomized, multicenter, 24-month (from April 1999 to April 2002) study evaluating the effect of amlodipine or enalapril versus placebo in 1991 patients with angiographically verified CHD (>20% stenosis at coronary angiography) and a diastolic BP of < 100 mm Hg. A substudy assessed the progression of atherosclerosis in 274 patients by intravascular ultrasound study (IVUSS).

Therapy. The patients were randomly given amlodipine, 10 mg, enalapril, 20 mg, or placebo. IVUSS was performed before and at the end of the study.

Assessment of basic outcomes. The main index of the efficacy of the drugs was the frequency of CVE when amlodipine versus placebo was used. The other indices involved the comparison of amlodipine with enalapril and the latter with placebo. CVE included its related death, nonfatal myocardial infarction, resuscitated cardiac arrest, intervention for coronary revascularization, hospitalization for angina pectoris, congestive heart failure, fatal and nonfatal stroke or transient ischemic attack, and first diagnosed peripheral vascular disease. The prime objective of IVUSS was to estimate percentage changes in the volume of atherosclerotic plaques.

Results. The mean BP was 129/78 mm Hg in the total sample. BP increased by 0,7/0,6 mm Hg in the placebo group and by 4,8/2,5 and 4,9/2,4 mm Hg in the amlodipine and enalapril groups, respectively ($p < 0,001$ for both groups versus placebo). CVE developed in 151 (23,1%) patients in the placebo group, in 110 (16,6%) patients receiving amlodipine [risk ratio (RR)=0,69; 95% confidence interval (CI) 0,54–0,88; $p=0,003$] and in 136 (20,2%) patients treated with enalapril (RR = 0,85; 95% CI 0,67–1,07; $p=0,16$). The basic parameter that was a difference in the frequency of CVE in the enalapril and amlodipine groups was statistically insignificant (RR=0,81; 95% CI 0,63–1,04; $p=0,10$). IVUSS revealed a tendency for a decrease in progressive atherosclerosis in the amlodipine group as compared with the placebo group ($p=0,12$) with a significantly less progression in the subgroup of patients with a systolic BP higher than the mean BP ($p=0,02$). Comparison with the baseline IVUSS values indicated a growth of plaques in the placebo group ($p < 0,001$), a tendency for progressive atherosclerosis in the enalapril group ($p=0,08$), and no progression in the amlodipine group ($p=0,031$). In the amlodipine group, the relation (r) of BP lowering to the progression of atherosclerosis was 0,19 ($p=0,07$).

Conclusion. The use of amlodipine in patients with CHD and progressive atherosclerosis caused a reduction in the frequency of CVE. Enalapril was observed to produce the similar, but less pronounced and statistically not so significant effect. IVUSS demonstrated a stunted progression of a vascular atherosclerotic lesion when amlodipine was administered.

Несмотря на более чем 30-летний опыт клинических исследований, все еще остается нерешенным вопрос об оптимальном использовании антигипертензивных препаратов у пациентов с ИБС [1–3]. У таких пациентов эффективными оказались многие классы препаратов, но большинство исследований проводилось у пациентов с повышенными или пограничными уровнями АД. Недавние клинические исследования продемонстрировали положительный эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторов кальциевых каналов у пациентов с ИБС и относительно нормальным уровнем АД [4–6]. Очень мало работ было ориентировано на ангиографически подтвержденную обструкцию коронарных сосудов, и они не включали пациентов с уровнем АД < 140/90 мм рт.ст. Таким образом, на сегодняшний день отсутствуют рекомендации по назначению антигипертензивных препаратов у пациентов с ИБС и нормальным уровнем АД [7].

Учитывая тот факт, что антигипертензивные препараты различных классов обладают рядом положительных эффектов и могут влиять на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений, мы организовали исследование CAMELOT (The Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrence of Thrombosis), сравнивающее эффекты ингибитора АПФ (эналаприла) и блокатора кальциевых каналов (амлодипина) под контролем плацебо у пациентов с ИБС и нормальным уровнем АД.

Результаты

Основные характеристики

С апреля 1999 по март 2004 г. случайным образом были отобраны 1997 пациентов в возрасте от 32 до 82 лет.

В протокол были включены 1856 человек (в анализ эффективности – 1991 человек). Группа плацебо включала 655, группа эналаприла – 673, группа амлодипина – 663 пациента. Из 1991 участника CAMELOT 274 вошли в группу ВУЗИ: 95 – в группу плацебо, 88 – эналаприла, 91 – амлодипина. Число отобранных рандомизированных больных и причины прекращения лечения представлены на рис. 1. Основные характеристики больных, включенных в анализ эффективности, представлены в табл. 1. Между группами получавших лечение не было клинически значимых отличий.

Терапия и изменения АД

В табл. 1 также отображены методы лечения и сопутствующие препараты у больных в 3 исследуемых группах. Частота перекрестного сочетания препаратов была низкой – 7,4% больных в группе амлодипина принимали ингибитор АПФ, 1,7% – блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) и 6,1% больных в группе эналаприла принимали блокатор кальциевых каналов. В группе плацебо большее число больных получали блокатор кальциевых каналов, ингибитор АПФ или БРА.

На рис. 2 показано среднее систолическое и диастолическое давление у пациентов 3 групп. Среднее АД до начала лечения составило 128,9/77,6 мм рт.ст. в группе плацебо, 128,9/77,2 мм рт.ст. в группе эналаприла и 129,5/77,7 мм рт.ст. в группе амлодипина. За время наблюдения среднее АД в группе плацебо возросло на 0,7/0,6 мм рт.ст., а в группах амлодипина и эналаприла снизилось на 4,8/2,5 и 4,9/2,4 мм рт.ст. соответственно ($p < 0,001$ для обеих групп по сравнению с плацебо).

Таблица 1. Основные характеристики, методы лечения и сопутствующие препараты

Основные характеристики	Число (%) больных			p*
	амлодипин (n=663)	плацебо (n=655)	эналаприл (n=673)	
Средний возраст больных (±), лет	57,3 (9,7)	57,2 (9,5)	58,5 (9,9)	0,02
Число мужчин	506 (76,3)	478 (73,0)	484 (71,9)	0,16
Число представителей белой расы	593 (89,4)	583 (89,0)	601 (89,3)	0,97
Средняя масса тела (±), кг	89,7 (18,3)	88,4 (16,4)	88,5 (18,4)	0,31
Средний индекс массы тела (±)†	29,9 (5,5)	29,7 (5,0)	29,7 (5,5)	0,72
Среднее содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (±), мг/дл	104 (32)	100 (32)	101 (31)	0,04
Среднее АД (±), мм рт.ст.				
систолическое	129,5 (15,5)	128,9 (15,8)	128,9 (16,3)	0,76
диастолическое	77,7 (9,1)	77,6 (8,9)	77,2 (9,4)	0,54
Анамнез				
Гипертония	407 (61,4)	395 (60,3)	402 (59,7)	0,82
Инсульт	24 (3,6)	27 (4,1)	30 (4,5)	0,74
Диабет	115 (17,3)	130 (19,8)	118 (17,5)	0,42
Стенокардия 4-го класса ∞	54 (8,1)	65 (9,9)	56 (8,3)	0,45
Заболевания сосудов §				
1	203 (30,6)	185 (28,2)	187 (27,8)	0,47
2	217 (32,7)	223 (34,1)	243 (36,1)	0,42
3	230 (34,7)	239 (36,5)	234 (34,8)	0,74
Чрескожное вмешательство	173 (26,1)	199 (30,4)	192 (28,5)	0,22
Коронарное артериальное шунтирование	54 (8,0)	54 (8,2)	46 (6,8)	0,59
Инфаркт миокарда	248 (37,4)	247 (37,7)	271 (40,3)	0,50
Число курящих больных во время проведения настоящего исследования	178 (27,0)	182 (27,9)	166 (24,8)	0,41
Полученное лечение				
В полной целевой дозировке	575 (86,7)	588 (89,8)	567 (84,3)	0,01
Средняя полученная доза (±), мг	8,6 (2,0)	НП	17,4 (3,7)	НП
Завершили исследование	619 (93,4)	614 (93,7)	622 (92,4)	0,62
Прекратили прием изучаемого препарата	194 (29,3)	204 (31,1)	236 (35,1)	0,07
Сопутствующие препараты				
Статин	551 (83,1)	552 (84,3)	550 (81,7)	0,46
Диуретик	213 (32,1)	219 (33,4)	180 (26,8)	0,02
β-Блокатор	492 (74,2)	516 (78,8)	503 (74,7)	0,11
Аспирин	626 (94,4)	625 (95,4)	637 (94,7)	0,69
Ингибитор АПФ	49 (7,4)	84 (12,8)	47 (7,0)	<0,001
Блокатор рецепторов ангиотензина	11 (1,7)	15 (2,3)	11 (1,6)	0,61
Блокатор кальциевых каналов	33 (5,0)	79 (12,1)	41 (6,1)	<0,001

Сокращение: НП – не подходит.

Фактор пересчета SI: пересчет величины содержания холестерина в ммоль/л, умноженной на 0,0259.

* Рассчитано с помощью дисперсионного анализа или критерия χ^2 .

† Рассчитанный как масса тела в килограммах, поделенная на квадрат роста в метрах.

∞ 4-й класс (стенокардия при любом уровне физической нагрузки) согласно классификации Канадского общества специалистов в области сердечно-сосудистых заболеваний.

§ Количество сосудов по меньшей мере с одним визуально определяемым стенозом >20%.

Оценка первичного параметра эффективности

Амлодипин по сравнению с плацебо. CCC наступили у 151 (23,1%) больного в группе плацебо и у 110 (16,6%) в группе амлодипина. В табл. 2 представлены значения и 95% ДИ для первичной конечной точки, отдельные компоненты первичной конечной точки и вторичные конечные точки. Показатель первичной эффективности в группе амлодипина был ниже, чем в группе плацебо, а отношение риска (HR) составило 0,69 (95% ДИ 0,54–0,88; $p=0,003$). Частота самого частого события первичной конечной точки – коронарной реваскуляризации – в группе амлодипина уменьшилась с 12,8 до 7,7% (HR=0,73; 95% ДИ 0,54–0,98; $p=0,002$). Госпитализация из-за стенокардии в группе амлодипина уменьшилась с 15,7 до 11,8% (HR=0,58; 95% ДИ 0,41–0,82; $p=0,002$). На рис. 3 показана кумулятивная частота событий для первичной конечной точки во всех 3 группах.

Амлодипин по сравнению с эналаприлом. В табл. 2 представлены результаты сравнения амлодипина с эналаприлом. По сравнению с эналаприлом первичная конечная точка в группе амлодипина уменьшилась с 20,2 до 16,6% (HR=0,81; 95% ДИ 0,42–0,84; $p=0,003$). В группе амлодипина также отмечена тенденция к уменьшению частоты реваскуляризации у пациентов, пере-

несших эту процедуру до начала исследования (HR=0,66; 95% ДИ 0,40–1,06; $p=0,09$).

Эналаприл по сравнению с плацебо. Табл. 2 также иллюстрирует результаты сравнения эналаприла с плацебо. В группе эналаприла частота CCC снизилась с 23,1 до 20,2% (HR=0,85; 95% ДИ 0,67–1,07; $p=0,16$). На фоне приема эналаприла также отмечено уменьшение числа отдельных составляющих первичной конечной точки и вторичных конечных точек, однако указанные изменения не достигли уровня статистической значимости.

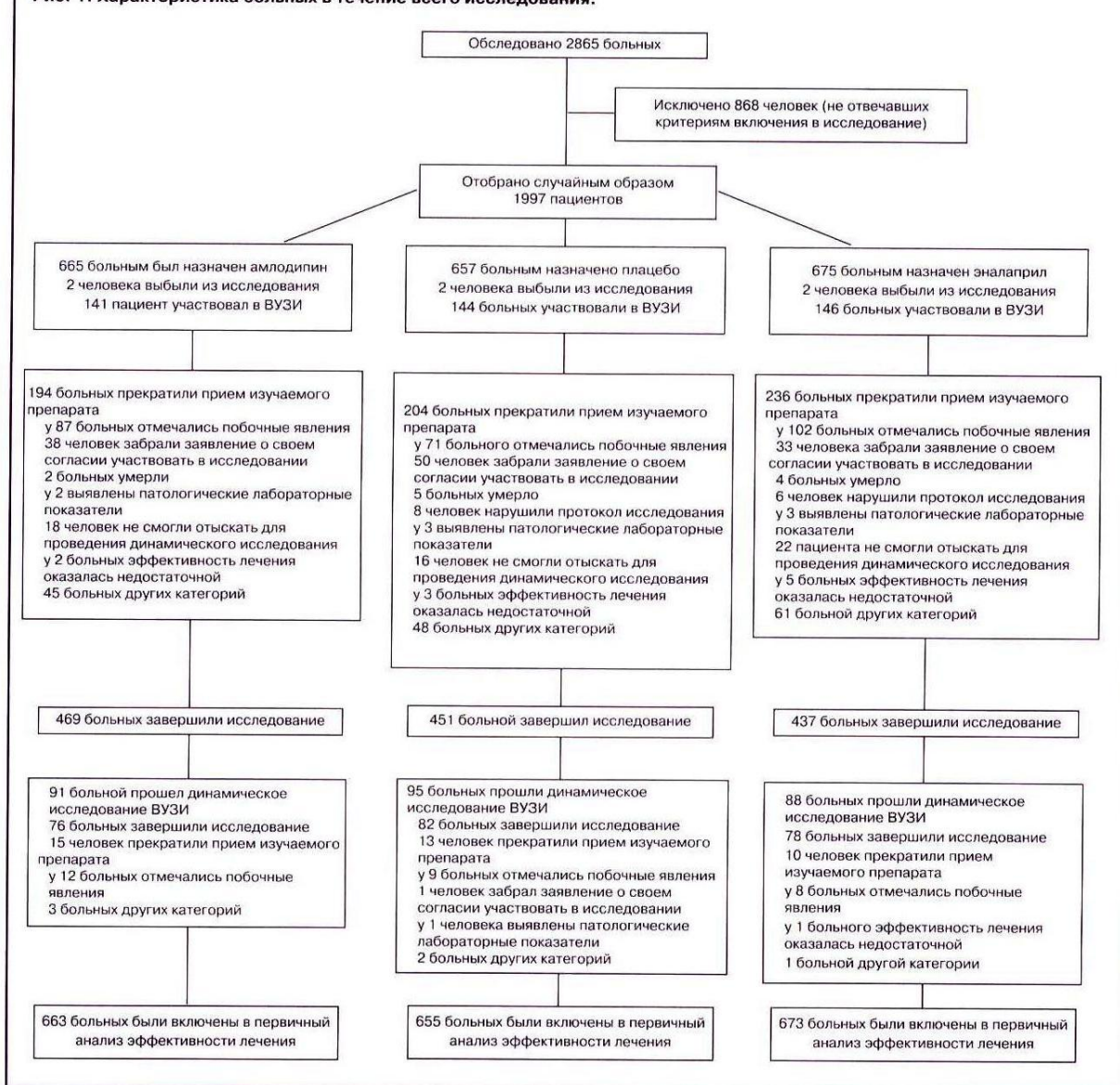
Анализ по подгруппам

Исходы по отдельным подгруппам для первичной конечной точки при сравнении амлодипина с плацебо представлены на рис. 4. Большинство значений HR были сходными. Между подгруппами не наблюдалось статистически значимой гетерогенности.

Результаты ВУЗИ

В табл. 3 обобщенно представлены результаты ВУЗИ. Средние значения и стандартные отклонения (SD) составили 0,5% (3,9%) для амлодипина, 0,8% (3,7%) для эналаприла и 1,3% (4,4%) для плацебо. Сравнение амлодипина с плацебо имело тенденцию к достижению уровня статистической значимости ($p=0,12$). Различия между эналаприлом и амлодипином оказались статистически

Рис. 1. Характеристика больных в течение всего исследования.



незначимыми ($p=0,32$). В подгруппе пациентов с уровнем САД выше среднего у получавших амлодипин отмечена более медленная прогрессия атеросклеротических бляшек – 0,2% (3,9%), чем при приеме плацебо – 2,3% (4,7%); $p=0,02$. В подгруппе пациентов с АД ниже среднего уровня значимых различий в терапевтических эффектах выявлено не было. Парный анализ изменений показателей от исходного уровня выявил рост атеросклеротических бляшек в группе плацебо ($p=0,02$), тенденцию к прогрессированию атеросклероза в группе эналаприла ($p=0,08$) и отсутствие прогрессирования в группе амлодипина ($p=0,31$).

Рис. 5 показывает взаимоотношение между полученными при ВУЗИ параметрами прогрессирования атеросклероза и изменением САД в обобщенной выборке пациентов. При применении линейного регрессионного анализа с поправкой на исходные уровни АД, показатель корреляционной связи между уровнем снижения АД и величиной прогрессии атеросклероза в группе амлодипина составил $r=0,19$ ($p=0,07$). В группах эналаприла и плацебо статистически значимых корреляционных связей между снижением АД и степенью прогрессирования атеросклероза выявлено не было.

Дополнительный (post hoc) анализ

Дополнительно были рассчитаны частоты событий для более тяжелых конечных точек, таких как смертность по всем причинам, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт. В группе амлодипина частота наступления соответствующих событий составила 3,3%, в группе эналаприла – 3,4% и в группе плацебо – 4,7%. При сравнении амлодипина с плацебо HR составило 0,7 (95% ДИ 0,41–1,21; $p=0,20$). При сравнении эналаприла с плацебо HR составило 0,71 (95% ДИ 0,41–1,21; $p=0,20$). При сравнении обобщенной выборки пациентов, получавших активные препараты (амлодипин или эналаприл), с плацебо HR составило 0,7 (95% ДИ 0,45–1,11; $p=0,13$). В подгруппе пациентов с сахарным диабетом конечные события развились в 19,1% случаев при терапии амлодипином, в 29,2% – в группе плацебо и в 29,7% – при терапии эналаприлом (амлодипин по сравнению с эналаприлом: HR=0,58; 95% ДИ 0,34–0,99; $p=0,04$).

Нежелательные реакции

Оба активных препарата хорошо переносились пациентами. Частота прерывания исследования из-за развития тяжелых нежелательных реакций была очень низ-

кой (в среднем 0,4%) и статистически значимо не различалась в трех группах. В целом частота отказа от исследования по причине развития нежелательных реакций составила 13% в обобщенной выборке пациентов (см. рис. 1). Врачи-исследователи зарегистрировали гипотензию у 3,3% пациентов, получавших амлодипин, у 3,2% в группе плацебо и у 9,5% пациентов в группе эналаприла. Периферические отеки развились у 32,4% пациентов в группе амлодипина, у 9,6% в группе плацебо, у 9,5% в группе эналаприла. Из-за развития отеков амлодипин был отменен у 5,0% пациентов. Кашель развился у 5,1% пациентов, получавших амлодипин, у 5,8% получавших плацебо и у 12,5% получавших эналаприл. Из-за развития кашля эналаприл был отменен у 3,9% пациентов.

Результаты и обсуждение

Недавние исследования продемонстрировали положительные эффекты терапии ингибиторами АПФ и блокаторами кальциевых каналов у пациентов с верифицированной ИБС и нормальным уровнем АД [3–5]. Тем не менее пока еще не разработана тактика назначения этих препаратов пациентам с ИБС. Большинство крупных клинических исследований в этой области включали пациентов с уровнем АД >140/90 мм рт.ст. и совсем небольшое количество исследований было проведено среди пациентов с ангиографически доказанной ИБС [1–3]. Серьезные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что минимальная частота ССС наблюдается при уровне САД, намного меньшем, чем в клинических рекомендациях [7, 11]. Исследование CAMELOT специально разработано для того, чтобы определить, снижают ли упомянутые выше два варианта терапии частоту развития ССС у пациентов с ИБС и “нормальным” (в соответствии с существующими стандартами) уровнем АД.

Результаты этого исследования продемонстрировали отчетливый эффект терапии на первичную конечную точку. У пациентов с исходным средним уровнем АД 129/78 мм рт.ст. терапия амлодипином снизила АД на 5/3 мм рт.ст. и способствовала относительному снижению на 31% (абсолютное снижение на 6,5%) частоты развития ССС ($p=0,003$). “Количество требующих лечения пациентов” для амлодипина было равным 16, что означает, что на каждые 16 пациентов, получавших амлодипин, за 2 года удалось предотвратить один случай ССС, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Наиболее часто встречавшийся компонент первич-

Таблица 2. Частота ССС и соотношение риска

Исходы	Частота ССС, количество (%)			Амлодипин по сравнению		Эналаприл по сравнению с плацебо			
				с плацебо		с эналаприлом			
	амлодипин	плацебо	эналаприл	соотношение риска (95% ДИ)	p	соотношение риска (95% ДИ)	p	соотношение риска (95% ДИ)	p
Первичная конечная точка									
Побочные явления со стороны сердечно-сосудистой системы	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54–0,88)	0,003	0,81 (0,63–1,04)	0,10	0,85 (0,67–1,07)	0,16
Отдельные составляющие									
Коронарная реваскуляризация	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54–0,98)	0,03	0,84 (0,62–1,13)	0,24	0,86 (0,65–1,14)	0,30
Госпитализация по поводу стенокардии	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41–0,82)	0,002	0,59 (0,42–0,84)	0,003	0,98 (0,72–1,32)	0,87
Несмертельный ИМ	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37–1,46)	0,37	1,32 (0,60–2,90)	0,49	0,55 (0,26–1,15)	0,11
Инсульт или ПНМК	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19–1,32)	0,15	0,76 (0,26–2,20)	0,61	0,66 (0,27–1,62)	0,36
Смерть от сердечно-сосудистой болезни	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48–12,7)	0,27	1,07 (0,31–3,70)	0,91	2,33 (0,45–12,1)	0,30
Госпитализация по поводу ЗСН	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14–2,47)	0,46	0,78 (0,17–3,47)	0,74	0,78 (0,21–2,90)	0,71
Реанимация в связи с остановкой сердца	0	4 (0,6)	1 (0,1)	НП	0,04	НП	0,31	0,24 (0,03–2,15)	0,17
Впервые выявленное заболевание периферических сосудов	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50–13,4)	0,24	0,63 (0,21–1,93)	0,41	3,91 (0,83–18,4)	0,06
Вторичные конечные точки									
Реваскуляризация после проведенного до исследования ЧКВ	27 (4,1)	52 (7,9)	42 (6,2)	0,49 (0,31–0,78)	0,002	0,66 (0,40–1,06)	0,09	0,75 (0,50–1,13)	0,17
Смертность от всех причин	7 (1,1)	6 (0,9)	8 (1,2)	1,14 (0,38–3,40)	0,82	0,92 (0,33–2,53)	0,87	1,26 (0,44–3,65)	0,67

Сокращения: ЗСН – застойная сердечная недостаточность; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ПНМК – преходящее нарушение мозгового кровообращения; НП – не подходит.

ной точки – необходимость в реваскуляризации – уменьшился на 27,4% (абсолютное снижение на 3,9%). Терапия амлодипином (см. табл. 2) снизила частоту госпитализаций по поводу стенокардии на 42,2% (абсолютное снижение 4,1%), частоту нефатального инфаркта миокарда – на 26% (абсолютное снижение 0,8%), частоту инсульта или транзиторную недостаточность мозгового кровообращения (ТНМК) – на 50,4% (абсолютное снижение – на 0,9%). Важно отметить, что улучшение клинических исходов (см. табл. 1) наблюдали на фоне адекватной гипотензивной терапии [уровень липопротеидов низкой плотности ≈ 100 мг/дл (2,59 ммоль/л)] и частой сопутствующей терапии аспирином (95%), статинами (83%) и β -блокаторами (76%).

Прием эналаприла также снизил уровень АД в среднем на 5/2 мм рт.ст., хотя наблюдавшееся снижение частоты CCC на 15,3% (абсолютное снижение 2,9%) не достигло уровня статистической значимости. Аналогично снижение частоты для каждой составляющей конечной точки оказалось статистически незначимым, хотя при сравнении с плацебо большинство изменений частот оказалось в пользу эналаприла (см. табл. 2).

Механизм, по которому амлодипин снижает частоту CCC у пациентов с ИБС, остается до конца не ясен. Возможны два варианта. Поскольку основным компонентом первичной конечной точки была частота реваскуляризации, важную роль могут играть антиишемические свойства амлодипина. Амлодипин является препаратом с доказанной эффективностью при стенокардии [12]. Вероятно, снижение частоты приступов стенокардии уменьшило частоту госпитализаций и последующих реваскуляризаций. Несмотря на то что эналаприл привел к сопоставимому снижению АД, он не обладает антиангинальными свойствами, что может объяснять отсутствие его эффекта на конечные точки. Альтернативным объяснением положительных эффектов амлодипина может служить само снижение АД. Подтверждением важности антигипертензивного эффекта может служить снижение относительного риска смерти от всех причин, ин-

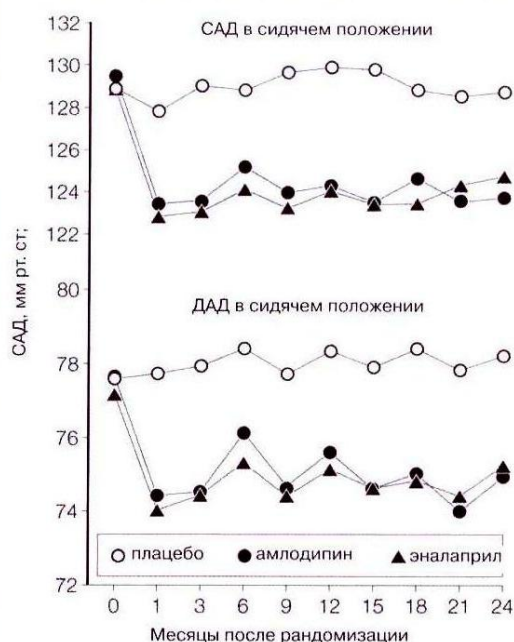
фаркта миокарда и инсульта (т.е. состояния, не контролируемые антиангинальным эффектом), сопоставимого с риском для первичного исхода. Более того, при проведении ВУЗИ было показано, что у пациентов с САД выше среднего терапия амлодипином значимо замедляла прогрессирование атеросклероза. Взаимосвязь снижения АД и замедления прогрессирования атеросклероза была подтверждена статистическим анализом с использованием LOWESS-метода в объединенной выборке пациентов групп амлодипина и эналаприла.

В нашем исследовании уровень АД у пациентов оказался самым низким среди когда-либо проводившихся клинических исследований по антигипертензивной терапии и в среднем составил около 124 мм рт.ст. В 2 клинических исследованиях с использованием ингибиторов АПФ у пациентов средний уровень САД на 10 мм рт.ст. выше, чем в настоящем исследовании [4, 5]. В исследовании CAMELOT исходное АД тоже казалось “нормальным”, но его снижение на 5/3 мм рт.ст. под действием амлодипина привело к относительному снижению морбидности на 31%. Хотя мы не можем связать наблюдаемое снижение частоты CCC непосредственно со снижением АД, полученные результаты позволяют предположить, что существующие “нормальные” уровни АД для пациентов с ИБС являются на самом деле высокими. Наши данные подтверждают гипотезу о том, что даже в рамках нормальных значений АД может являться фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Хотя мы и считаем полученные нами результаты важными, мы понимаем, что они не достаточны для рутинного назначения антигипертензивных препаратов “нормотензивным” пациентам с ИБС без проведения дальнейших исследований.

ВУЗИ несколько раскрывает потенциальные механизмы положительных эффектов антигипертензивных препаратов у пациентов с ИБС (см. табл. 2). У амлодипина по сравнению с плацебо наблюдали отчетливую тенденцию замедления развития атеросклероза ($p=0,12$). Помимо этого, парный анализ двух видов терапии с использованием исходных значений выявил прогрессирование атеросклероза в группе плацебо ($p<0,001$), но не в группах амлодипина или эналаприла (см. табл. 3). LOWESS-анализ выявил взаимосвязь снижения АД и степени прогрессии атеросклероза, по данным ВУЗИ (см. рис. 5). Линейный регрессионный анализ также показал аналогичную взаимосвязь в группе амлодипина. Настоящее исследование впервые, хотя и не достаточно отчетливо, продемонстрировало, что снижение уровня АД может замедлять прогрессирование атеросклероза.

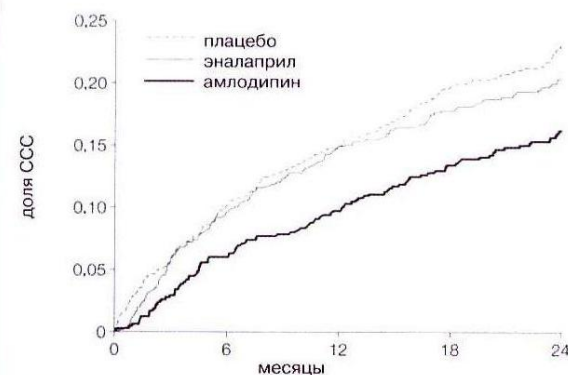
Для многих оказалось удивительным, что амлодипин улучшал клинические исходы, а эналаприл нет. Роль ин-

Рис. 2. Среднее АД в начале и во время исследования.



В течение всего времени средние величины САД варьировали в пределах от 13,3 до 15,5 мм рт.ст. в группе амлодипина, от 15,6 до 16,5 мм рт.ст. в группе плацебо и от 16,1 до 18,0 мм рт.ст. в группе эналаприла. Средние величины ДАД колебались от 8,4 до 9,5 мм рт.ст. в группе амлодипина, от 8,9 до 9,8 мм рт.ст. в группе плацебо и от 9,4 до 10,5 мм рт.ст. в группе эналаприла.

Рис. 3. Кумулятивная частота CCC во всех 3 группах лечения.



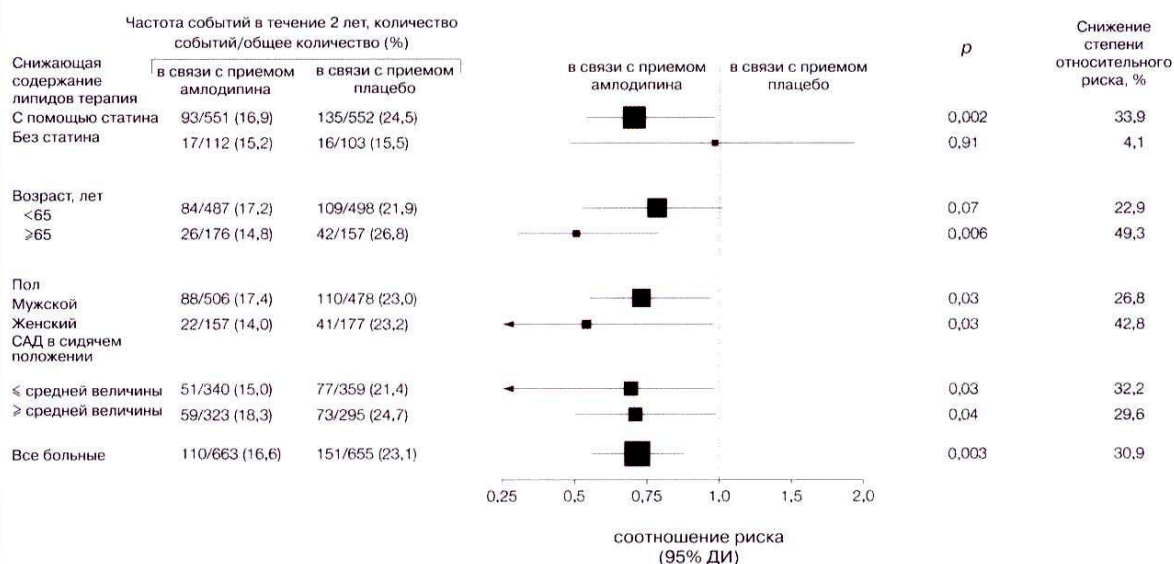
Количество больных с риском возникновения					
плацебо	655	588	558	525	488
эналаприл	673	608	572	553	529
амлодипин	663	623	599	574	535

гибиторов АПФ у пациентов с ИБС привлекла большое внимание специалистов после публикации результатов 2 исследований, доказавших преимущества этих препаратов у пациентов с сосудистыми заболеваниями [4, 5]. Обе группы исследователей пришли к выводу, что наблюдавшиеся положительные эффекты с малой вероятностью обусловлены гипотензивным действием исследуемых препаратов – рамиприла и периндоприла. Тем не менее ни в одном из этих исследований не было группы, получающей терапию ингибитором АПФ. Таким образом, невозможно сделать вывод, являются наблюдавшиеся эффекты терапии специфическими для исследуемых препаратов либо они являются следствием простого снижения АД. В исследование CAMELOT специально были включены 2 различных гипотензивных препарата: ингибитор АПФ и блокатор кальциевых каналов, для более полной оценки возможностей этих двух вари-

антов терапии у пациентов с ИБС и нормальным уровнем АД. Следует учесть, что дополнительный (Post hoc) анализ использовал более “жесткий” комбинированный параметр эффективности – комбинированную смертность, инфаркт миокарда и инсульт и показал сопоставимые уменьшения конечной точки при обоих вариантах терапии.

Результаты этого исследования согласуются с результатами других клинических исследований, которые также не доказали преимуществ препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему, в отношении конечных исходов. В исследовании ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid Lowering to Prevent Heart Attack Trial) частота конечных событий одинаково снизилась при приеме лизиноприла, диуретика и амлодипина [13]. Исследование VALUE (The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) выявило менее выраженное снижение

Рис. 4. Побочные эффекты лечения со стороны сердечно-сосудистой системы в группах амлодипина и плацебо по подгруппам.



Размеры квадратов указывают на процент от общей изучаемой популяции (т.е., чем меньше квадрат, тем меньше число больных по сравнению с больными из других подгрупп).

Таблица 3. Результаты ВУЗИ

	Средний объем атеромы в % (±)			p*		
	амлодипин (n=91)	плацебо (n=95)	эналаприл (n=88)	амлодипин по сравнению с плацебо	эналаприл по сравнению с амлодипином	эналаприл по сравнению с плацебо
Все больные, завершившие ВУЗИ						
В начале исследования	39,9 (10,5)	42,1 (9,3)	41,6 (9,8)	0,14	0,25	0,75
Во время динамического исследования	40,4 (10,8)	43,4 (9,6)	42,4 (10,4)	0,05	0,20	0,50
Изменение	0,5 (3,9)	1,3 (4,4)	0,8 (3,7)	0,12	0,59	0,32
p по сравнению с исходным показателем†	0,31	0,001	0,08			
Больные с исходным САД > средней величины	47	49	40			
В начале исследования	41,6 (10,3)	42,0 (10,3)	43,7 (10,3)	0,82	0,34	0,46
Во время динамического исследования	41,8 (11,1)	44,3 (10,3)	44,5 (11,3)	0,25	0,25	0,94
Изменение	0,2 (3,9)	2,3 (4,7)	0,8 (3,7)	0,02	0,47	0,12
p по сравнению с исходным показателем†	0,76	< 0,001	0,20			

* Величина p, рассчитанная с помощью модели ANCOVA (модели согласования показателей рандомизации и исходных данных в виде ковариаций).

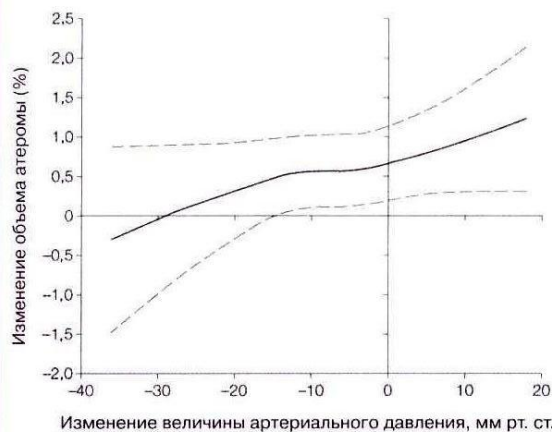
† Величина p изменения исходного показателя, рассчитанная по среднему числу наименьших квадратов с использованием той же самой модели ANCOVA. Поскольку стенты были вставлены только 5–7 больным на группу лечения, то группы больных, которым стенты установили, и группы, в которых их не установили, были объединены в единую группу больных, подвергавшихся вмешательству на коронарных сосудах, для произведения расчетов с помощью модели ANCOVA.

уровня АД и частоты событий при приеме валсартана по сравнению с амлодипином [14].

В отличие от последних двух в настоящем исследовании наблюдали практически идентичное снижение уровня АД в группе амлодипина и эналаприла. Время полувыведения амлодипина составляет 50 ч, что дает постоянный контроль давления в течение суток в отличие от эналаприла, время полувыведения которого составляет всего 11 ч [15]. Мы измеряли уровень АД во время дневных визитов пациентов в клинику и могли недооценить изменения АД в ранние утренние и ночные часы. Поскольку большинство ССС развивается в ранние утренние часы, непосредственно перед пробуждением, более продолжительное действие амлодипина может иметь преимущества. Возможно, что двукратный прием эналаприла будет иметь такой же эффект, как и однократный прием амлодипина. Недавнее исследование с нифедипином замедленного высвобождения не выявило равнозначных с амлодипином эффектов [16]. Тем не менее у амлодипина есть биологические эффекты, не связанные со снижением уровня АД, а именно: антиоксидантные свойства, способность тормозить пролиферацию гладкомышечных клеток, стимулировать эндотелиальную продукцию оксида азота [17]. Некоторыми из этих плеiotропных эффектов другие блокаторы кальциевых каналов не обладают [17].

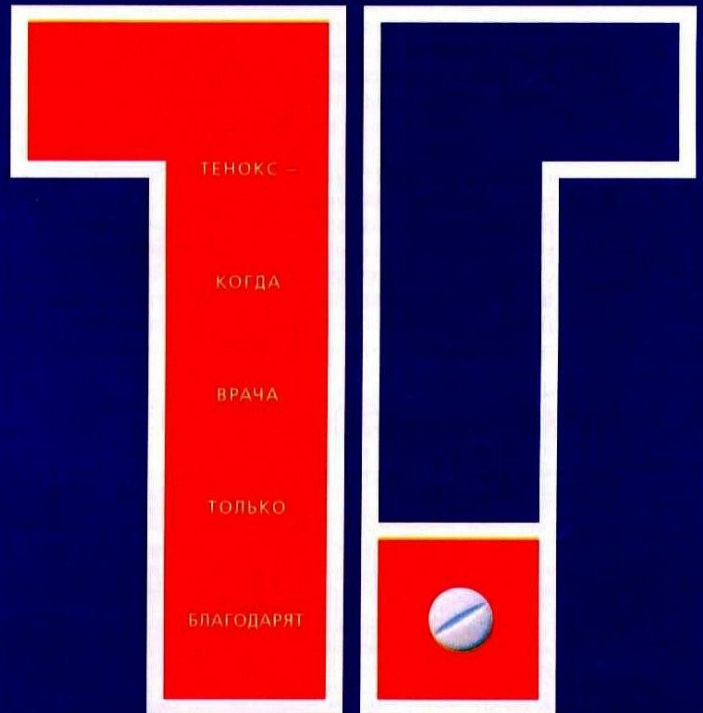
Мы понимаем ограничения этого исследования. Размер выборки с 2000 пациентов считается умеренным, а ДИ полученных значений достаточно велики. Применение сложной конечной точки вместо использования более узких точек, таких как сердечная смерть, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт, является слабым местом этого исследования. Однако в последние годы добавление госпитализаций в связи со стенокардией и/или операциями по реваскуляризации стало распространенной практикой [6, 18]. Существует достаточно оснований использовать расширенную конечную точку. Госпитализации по поводу стенокардии и реваскуляризации являются нежелательными для пациентов исходами и требуют существенных затрат со стороны здравоохранения. Поскольку в настоящее исследование планировалось включать пациентов с "нормальным" уровнем АД и адекватной сопутствующей терапией, использование более узкой конечной точки потребовало бы увеличения объема выборки и времени наблюдения. Несмотря на это, клинические исследования всегда оказываются более убедительными, чем научные работы, нацеленные на традиционные узкие исходы (смерть, инфаркт миокарда и инсульт).

Рис. 5. График LOWESS, отражающий изменение процентного объема атеромы по сравнению с изменением величины артериального давления в группах комбинированного медикаментозного лечения.



Сплошная линия показывает постоянную связь, окруженная пунктирными линиями представляет 95% доверительный интервал. График LOWESS указывает на сглаживание графика разброса значений.

Тенокс[®]
амлодипин таблетки по 5 мг и 10 мг



ДЛЯ ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Показания: Артериальная гипертензия (монотерапия или в комбинации с другими антигипертензивными средствами). Стабильная и вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала).

Способ применения и дозы: Внутрь, начальная доза для лечения артериальной гипертензии и стенокардии составляет 5 мг препарата один раз в сутки. Доза максимально может быть увеличена до 10 мг однократно в сутки. Не требуется изменения дозы при одновременном назначении с тиазидными диуретиками, бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Не требуется изменения дозы у пациентов с почечной недостаточностью.

Противопоказания: повышенная чувствительность к амлодипину.

Упаковка: 30 таблеток по 5 и 10 мг.



Несмотря на имеющиеся ограничения, настоящее исследование представляет новые важные данные о назначении антигипертензивных препаратов пациентам с ИБС и "нормальным" уровнем АД. У пациентов с ИБС, получающих "стандартную терапию" с широким использованием статинов и аспирина, дополнительное назначение амлодипина на протяжении 24 мес привело к относительному снижению частоты нежелательных тяжелых исходов на 31% (абсолютное снижение 5,6%). Проведение ВУЗИ выявило взаимосвязь степени снижения уровня АД и замедления прогрессирования атеросклероза. Это дает основание полагать, что оптимальный уровень АД для пациентов с ИБС должен быть еще ниже существующих стандартов. В связи с этим необходимо дальнейшее проведение более масштабных исследований по гипотензивной терапии у пациентов с ИБС и "нормальным" уровнем АД.

Литература

1. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effect of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967; 202: 116–22.
2. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a metaanalysis [published correction appears in *Lancet*. 2002; 359: 360]. *Lancet* 2001; 358: 1305–15.
3. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1955–64.
4. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
5. Fox KM; European Trial on Reduction of Cardiac Events With Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–8.
6. Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al. PREVENT Investigators. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503–10.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation,

- and Treatment of High Blood Pressure. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report [published correction appears in *JAMA*. 2003; 290: 197]. *JAMA* 2003; 289: 2560–72.
8. Nissen SE, Tuzcu EM, Brown BG et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071–80.
9. Nissen SE, Tsimoda T, Tuzcu EM et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2292–300.
10. Chambers JM, Cleveland WS, Kleiner B, Tukey PA. *Graphical Methods for Data Analysis*. Boston, Mass: Duxbury Press; 1983.
11. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Prospective Studies Collaboration. 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: 1903–13.
12. Jorgensen B, Simonsen S, Endresen K et al. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis Study (CAPARES). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 592–9.
13. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998–3007.
14. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. VALUE Trial Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.
15. MacFadyen RJ, Meredith PA, Elliott HL. Enalapril clinical pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships: an overview. *Clin Pharmacokinet* 1993; 25: 274–82.
16. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA et al. Nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System Investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849–57.
17. Mason RP. Mechanisms of plaque stabilization for the dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine: review of the evidence. *Atherosclerosis* 2002; 165: 191–9.
18. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–504.

JAMA, November 10, 2004; 292(18): 2217–2226

Перевод Ю. Сыч, О. Колокольниковой

Эндогенные дигиталисподобные ингибиторы Na⁺/K⁺-АТФазы в патогенезе солечувствительной артериальной гипертензии

О.В.Федорова, А.Я.Багров

Национальный институт здоровья, Балтимор, Мериленд, США

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Резюме. Более 40 лет назад было высказано предположение о том, что эндогенные дигиталисподобные ингибиторы Na⁺/K⁺-АТФазы играют важную роль в патогенезе солечувствительных форм артериальной гипертензии. Показано, что дигиталисподобные факторы образуются с адаптивной целью вызвать натрийурез путем угнетения Na⁺/K⁺-АТФазы в почечных канальцах. Чрезмерная продукция этих веществ, однако, приводит к угнетению Na⁺/K⁺-АТФазы в гладкомышечных клетках сосудов, что усугубляет вазоконстрикцию. У млекопитающих описаны эндогенные ингибиторы Na⁺/K⁺-АТФазы, относящиеся к классам карденолидов (эндогенный оуабайн) и буфадениолоидов (маринобуфагенин). При экспериментальной солечувствительной гипертензии эндогенный оуабайн в ЦНС путем активации ренин-ангиотензиновой системы стимулирует аденокортикальную продукцию маринобуфагенина (МБГ), являющегося натрийуретиком и вазоконстриктором. Исследование роли эндогенных дигиталисподобных гормонов может открыть новые возможности фармакологической терапии артериальной гипертензии.

Endogenous digitalis-like Na⁺/K⁺-ATPase inhibitors in the pathogenesis of salt-sensitive arterial hypertension

O.V. Fedorova, A.Ya. Bagrov

Summary. More than 40 years ago it was suggested that endogenous digitalis-like Na⁺/K⁺-ATPase inhibitors played an important role in the pathogenesis of salt-sensitive arterial hypertension. Since there has been much evidence for that digitalis-like factors form with the adaptive aim of causing natriuresis through Na⁺/K⁺-ATPase inhibition in the renal tubules. However, the excessive production of these substances leads to the inhibition of Na⁺/K⁺-ATPase in vascular smooth muscle cells, which in turn enhances vasoconstriction. The mammalian endogenous digitalis-like Na⁺/K⁺-ATPase inhibitors that belong to the classes of cardenolides (endogenous ouabain) and bufadienolides (marinobufagenin) are described. In experimental salt-sensitive hypertension, endogenous ouabain that activates the renin-angiotensin system stimulates in the central nervous system the adrenal cortical production of marinobufagenin that is a natriuretic and a vasoconstrictor. The investigation of a role of endogenous digitalis-like hormones may open up fresh opportunities for pharmacological therapy arterial hypertension.