

Рациональная антигипертензивная терапия: уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений – не только результат снижения артериального давления (по результатам исследования LIFE)

БИОЛ
37Рис.
Рез. англ.И. Е. Чазова
РКНПК Минздрава РФ, Москва

5-8

РЕФ

Резюме: Снижение артериального давления (АД) и поддержание его в дальнейшем на должном уровне является основной задачей антигипертензивной терапии.

Целый ряд крупных исследований убедительно доказали связь между повышенным АД и риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО), таких как мозговой инсульт (МИ), инфаркт миокарда (ИМ), сердечная недостаточность (СН). Но ни одно исследование в сравнении с активным препаратом не доказало превосходства одного лекарственного средства над другим в отношении снижения риска ССО и смертности.

В недавно завершившемся исследовании LIFE было продемонстрировано неоспоримое преимущество антагониста рецепторов ангиотензина II первого типа (АРА) лозартана над β-блокатором ателололом у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ).

В исследовании приняли участие 9193 пациента в возрасте от 55 до 80 лет с диастолическим АД 95–115 мм рт. ст. или систолическим АД 160–220 мм рт. ст. и наличием ЭКГ-признаков ГЛЖ.

Исследование было двойным слепым, рандомизированным, на параллельных группах. Пациенты получали либо лозартан в дозе 50–100 мг в сутки, либо ателолол в дозе 50–100 мг в сутки, при недостижении целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.) допускалось добавление гидрохлортиазида и других гипотензивных препаратов. Исследование продолжалось около 4 лет. В результате его проведения было обнаружено, что назначение АРА лозартана приводило к уменьшению относительного риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 11%, МИ – на 25%, новых случаев сахарного диабета – на 25% по сравнению с лечением, основанном на применении β-блокатора ателолола.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антагонисты рецепторов ангиотензина II, сердечно-сосудистый риск.

Rational antihypertensive therapy: a reduced risk for cardiovascular events is not only the result of blood pressure lowering: results of the LIFE study

I. Ye. Chazova

Summary: To lower blood pressure (BP) and its properly further maintenance are a main goal of antihypertensive therapy.

Many large studies have provided strong evidence that there is an association of elevated BP with a risk for cardiovascular events (CVE), such as stroke, (S), myocardial infarction (MI), and heart failure (HF).

But none of the studies has indicated that a drug is more effective than another one in reducing the risk for CVE and death.

A recent LIFE study has demonstrated the indisputable advantage of the angiotensin II receptor blocker (ARB) of the first type losartan over the β-blocker atenolol in patients with arterial hypertension and left ventricular hypertrophy (LVH).

The study covered 9193 patients aged 55 to 80 years who had a diastolic BP of 95–115 mm Hg or a systolic BP of 160–220 mm Hg and ECG signs of LVH.

The study was double-blind, randomized, and parallel. The patients received either losartan in a daily dose of 50–100 mg or atenolol in the same daily dose; if the target BP (< 140/90 mm Hg) was not achieved, hydrochlorothiazide and other antihypertensive drugs could be supplemented. The study lasted about 4 years.

It revealed that the use of losartan caused a reduction in a relative risk for cardiovascular death by 11%, MI by 25%, new cases of diabetes mellitus by 25% as compared to therapy based on the β-blocker atenolol.

Key words: essential hypertension,

Снижение артериального давления (АД) и поддержание его в дальнейшем на должном уровне является основной задачей антигипертензивной терапии.

Целый ряд крупных исследований убедительно доказали связь между повышенным АД и риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО), таких как мозговой инсульт (МИ), инфаркт миокарда (ИМ), сердечная недостаточность (СН).

Одним из таких исследований была работа, проводившаяся в г. Фрамлинге. В течение 40 лет каждые 2 года обследовали большую группу лиц. Было установлено, что у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) риск ишемической болезни сердца (ИБС), МИ, ИМ и СН был гораздо выше, чем у пациентов с нормальным АД [1].

Одним из первых крупных исследований, продемонстрировавших благоприятное влияние терапии, основанной на назначении диуретика гидрохлортиазида в дозе 50 мг в сочетании с резерпином (0,1 мг) дважды в день и 25 мг гидралазина 3 раза в день по сравнению с плацебо у больных с АГ различной степени тяжести, было исследование, проведенное Veterans Administration Cooperative Study Group, в котором участвовали 523 мужчины с уровнем диастолического АД от 90 до 129 мм рт. ст. [2]. У 143 включенных в исследование уровень диастолического АД составил от 115 до 129 мм рт. ст. В этой подгруппе исследование было завершено через

18 мес от начала наблюдений вследствие очевидного преимущества активного лечения по сравнению с назначением плацебо: в группе медикаментозной терапии диастолическое АД снизилось со 121 до 91,6 мм рт. ст. и было лишь 2 ССО, в то время как при назначении "пустышки" – 27 (диастолическое АД в этой группе практически не менялось). В подгруппе пациентов с мягкой и умеренной АГ наблюдение в среднем продолжалось 3,3 года. За этот период в группе плацебо ССО были зафиксированы у 28,9% на фоне постоянного АД, в то время как у тех, кто находился на активном лечении, отмечено снижение диастолического АД со 104 до 87 мм рт. ст., а число ССО составило 11,8%. Кроме того, в группе плацебо у 20 пациентов было отмечено повышение степени тяжести АГ.

Таким образом, результаты данного исследования убедительно показали, что гипотензивная терапия необходима пациентам как с тяжелой, так и с мягкой АГ, а снижение АД сопровождается достоверным уменьшением риска ССО у больных с АГ.

В 1990 г. был опубликован метаанализ крупных клинических исследований по сравнению эффективности антигипертензивной терапии в плане снижения ССО и сердечно-сосудистой смертности у больных с повышенным АД [3]. Было рассчитано, что снижение диастолического АД на 5; 7,5 и 10 мм рт. ст. приводит к снижению относительного риска

МИ на 34, 46 и 56% соответственно, а ИБС на 21, 29 и 37% соответственно.

Сейчас в арсенале врача имеется большое число высокоэффективных лекарственных препаратов для лечения АГ. Согласно рекомендациям экспертов ВНОК от 2001 г. [4] 7 классов антигипертензивных лекарств признаны препаратами выбора для лечения АГ, при этом подчеркивается, что в случае неосложненного течения болезни предпочтение должно отдаваться диуретикам и β -блокаторам.

До последнего времени нерешенным оставался вопрос о том, за счет чего уменьшается риск ССО на фоне антигипертензивной терапии – исключительно вследствие снижения АД или также посредством каких-либо других механизмов.

В целом ряде крупных клинических исследований сравнивали влияние более старых гипотензивных препаратов – β -блокаторов и диуретиков – с более новыми препаратами – ингибиторами АПФ и блокаторами кальциевых каналов – на главную комбинированную конечную точку, состоящую из ССО и смерти от сердечно-сосудистых причин.

Этими клиническими исследованиями были Captopril Prevention Project (CAPPP), в котором использовали ингибитор АПФ каптоприл, STOP – Hypertension – 2 [5], в котором применяли ингибиторы АПФ (эналаприл и лизиноприл) и блокаторы кальциевых каналов (фелодипин и исрадинипин), Nordic Diltiazem trial (NORDIL) [6] с участием блокатора кальциевых каналов дилтиазема и Intervention of a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT), в котором использовали пролонгированную форму блокатора кальциевых каналов нифедипина – нифедипин GITS (табл. 1). Все эти клинические исследования подтвердили благоприятные сердечно-сосудистые эффекты гипотензивной терапии у пациентов с АГ, однако ни один из "новых" антигипертензивных препаратов не имел превосходства над диуретиками и/или β -блокаторами в плане снижения комбинированной главной конечной точки, включавшей ССО и смерть от сердечно-сосудистых причин.

В 2001 г. был опубликован метарегиональный анализ 27 крупных исследований, в которых сравнивались различные гипотензивные препараты [7]. В него вошли 136 124 пациента. Было обнаружено, что различия в частоте сердечно-сосудистых событий связаны с разницей в уровне систолического АД между изучаемыми группами. При этом для сердечно-сосудистой смертности эта связь является прямолинейной, а для других ССО, включая МИ и ИМ, – криволинейной. При этом исходный уровень АД не играет существенной роли, а определяющее значение имеет разница в уровне АД, возникающая в результате лечения. Это позволило авторам данной работы сделать вывод, что результаты крупномасштабных исследований, целью которых являлось изучение влияния длительной антигипертензивной терапии на частоту ССО и смертность, определяются разницей в уровне систолического АД, достигнутого в результате назначения различных лекарственных средств, а все изучавшиеся в анализированных исследованиях препараты обладают сходной эффективностью и переносимостью.

Следует отметить, что в вышеупомянутом метарегиональном анализе не изучались результаты исследований эффективности и переносимости относительно нового класса

антигипертензивных препаратов – антагонистов рецепторов ангиотензина II первого типа (АРА). Эти препараты зарекомендовали себя как высокоэффективные антигипертензивные средства с отличным профилем переносимости. Их эффективность высока как у молодых, так и у пожилых пациентов, и у мужчин, и у женщин. В настоящее время проводится интенсивное изучение их в многочисленных крупномасштабных исследованиях, в том числе и у пациентов с АГ.

Первым завершившимся исследованием такого рода было исследование LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study) [8].

LIFE было проведенным по инициативе исследователей проспективным амбулаторным многонациональным исследованием на параллельных группах.

Обоснованием для проведения исследования LIFE послужило предположение о том, что АРА лозартан должен снижать риск ССО и смерти от сердечно-сосудистых причин более эффективно, чем хорошо известный гипотензивный препарат из группы β -блокаторов атенолол у пациентов с АГ, имеющих дополнительный фактор риска – гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ).

Атенолол стал препаратом сравнения не случайно. В настоящее время он считается стандартным лекарственным средством для лечения АГ из группы β -блокаторов и очень широко применяется во всем мире. Кроме того, уже были проведены сравнительные исследования эффективности и переносимости лозартана и атенолола [9]. β -Блокаторы наряду с диуретиками являются согласно рекомендациям экспертов ВОЗ от 1999 г. [10] и экспертов ВНОК от 2001 г. [4] наиболее предпочтительным антигипертензивным средством, так как целый ряд крупных клинических исследований у пациентов с АГ показал, что их применение снижает риск ССО. До настоящего времени ни один препарат, применяемый для лечения АГ, не обладал способностью помимо снижения АД предотвращать риск ССО и смерти от сердечно-сосудистых причин в большей степени, чем β -блокаторы и диуретики. Препараты обоих этих классов уменьшают ГЛЖ, нарушения ритма сердца и ИБС.

В исследовании приняли участие 9193 пациента. Его длительность в среднем составила 4,8 года.

Первичной "конечной точкой" были сердечно-сосудистая заболеваемость и смерть от сердечно-сосудистых причин, а также комбинированная "конечная точка" – сердечно-сосудистая смертность, случаи ИМ и МИ. Вторичными "конечными точками" являлись общая смертность, случаи ИБС или СН, требующие госпитализации, процедуры по реваскуляризации коронарных и периферических артерий, новые случаи сахарного диабета.

Критериями включения были:

- возраст от 55 до 80 лет;
- ранее леченная или не леченная АГ с уровнем диастолического АД 95–115 мм рт. ст. или систолического АД 160–200 мм рт. ст.;
- ЭКГ-признаки ГЛЖ (Корнельский вольтажный индекс > 2440 мм·мс; индекс Соколова–Лайона > 38 мм).

К критериям исключения относились некоторые заболевания сердца и другие заболевания, которые могли ограничить долгосрочную выживаемость пациентов или увеличить вероятность наблюдения порядка приема исследуемых препаратов. Дизайн исследования был следующим [11]. После двухнедельного вводного периода, когда все пациенты получали плацебо, следовал период двойной слепой активной терапии. Активная терапия продолжалась 4 года после включения в исследование последнего пациента и до тех пор, пока первичная "конечная точка" не была достигнута по меньшей мере у 1040 пациентов.

Дозы гипотензивных препаратов титровали до достижения целевого уровня АД < 140/90 мм рт. ст.:

- вначале пациенты получали 50 мг лозартана или 50 мг атенолола 1 раз в сутки;
- через 2 мес добавляли гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг, если АД не снижалось до целевого уровня или ниже его;
- если через 4 мес АД по-прежнему не удавалось адекватно контролировать, то дозу лозартана или атенолола удваивали, продолжая терапию гидрохлортиазидом в той же дозе;
- через 6 мес для достижения целевого уровня АД можно было добавлять по открытой схеме другие гипотензивные препараты (кроме ингибиторов АПФ, АРА и β -блокаторов), а также повышать дозу гидрохлортиазид;

Таблица 1. Сравнительные данные крупных международных исследований

Исследования	CAPPP	NORDIL	STOP-2	INSIGHT
Препараты сравнения	ИАПФ и ББ/Диур	АК и ББ/Диур	ИАПФ/АК и ББ/Диур	АК и Диур
Число пациентов	10985	10881	6614	6321
Количество первичных конечных точек	698	803	659	382
Комбинированная первичная точка	ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть	ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть	Фатальные ИМ, инсульт, сердечно-сосудистые заболевания	ИМ, инсульт, СН, сердечно-сосудистая смерть
Различие по первичной конечной точке	NS, $p=0,52$	NS, $p=0,97$	NS, $p=0,89$	NS, $p=0,35$

Примечание. ИАПФ – ингибиторы АПФ, ББ – β -блокаторы, Диур – диуретики, АК – антагонисты кальция.

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов

	Лозартан (n=4605)	Атенолол (n=4588)
Возраст, лет	66,9	66,9
Женщины, %	54	54
Индекс массы, кг/м ²	28,0	28,0
Раса, %		
европеоиды	92,5	92,5
другие	7,5	7,5
АД, мм рт. ст.	174,3/97,9	174,5/97,7
ЧСС (уд/мин)	73,9	73,7
ГЛЖ-Корнельский индекс, мм·мс	2834,4	2824,1
ГЛЖ-индекс Соколова-Лайона, мм	30,0	30,1
Фрамингемская степень риска	0,223	0,225
Курящие, %	16	17

Таблица 3. Число пациентов (в%), получавших исследуемые препараты в конечной точке или к моменту прекращения наблюдения

	Лозартан	Атенолол
Только 50 мг	9	10
50 мг плюс дополнительная терапия, включая ГХТЗ	18	20
100 мг с или без дополнительной терапии, включая ГХТЗ	50	43
Терапия вне исследования	23	27
Средняя доза, мг	82	79

Таблица 4. Исследование LIFE: главные и вторичные результаты

	Лозартан (n=4605)	Атенолол (n=4588)	Относитель- ный риск (%)	p
Главная комбинированная точка	508	588	-13	0,021
Сердечно-сосудистая смертность	204	234	-11	0,206
МИ	232	309	-25	0,001
ИМ	198	188	+7	0,491
Общая смертность	383	431	-10	0,128
Новые случаи сахарного диабета	241	319	-25	0,001

• если на фоне такой терапии АД превышало 160/95 мм рт. ст., то в обязательном порядке повышали дозу дополнительного гипотензивного препарата.

Как видно из табл. 2, группы пациентов, находившихся на терапии лозартаном и атенололом, практически не различались по возрасту, соотношению полов, индексу массы тела, исходному уровню АД и частоте сердечных сокращений (ЧСС), степени ГЛЖ, Фрамингемской степени риска и отношению к курению.

Не было существенной разницы между группами по сопутствующим заболеваниям: 13% от всех включенных в исследование имели сахарный диабет, 8% – признаки цереброваскулярных заболеваний. У 14% пациентов в группе лозартана и 15% в группе атенолола была изолированная систолическая гипертензия; ИБС диагностирована у 17 и 15% больных соответственно на лозартане и атенололе.

Лечение, основанное на применении как лозартана, так и атенолола, приводило к практически идентичному снижению как систолического, так и диастолического АД (рис. 1). На фоне лозартана давление снижалось на 30,2/16,6 мм рт. ст., атенолола – на 29,1/16,8 мм рт. ст. Целевое АД (<140/90 мм рт. ст.) было достигнуто у 49% пациентов, леченных лозартаном, и у 46% больных, получавших атенолол. При этом, как видно из табл. 3, процент пациентов, которые получали дополнительную терапию гидрохлортиазидом или повышенную дозу испытуемого препарата, был сходным в обеих лечебных группах.

Тем не менее, несмотря на идентичную антигипертензивную активность, лечение лозартаном в сравнении с атенололом существенно – на 13% – снизило риск главной конечной точки (взятые вместе смерть от сердечно-сосудистых причин, МИ и ИМ). При этом риск смерти от сердечно-сосудистых причин снизился на 11%, МИ – на 25%, заметного различия по риску ИМ между группами выявлено не было.

Рис. 1. Аналогичное снижение АД. Dahlöf B et al Lancet 2002; 359: 995–1003.

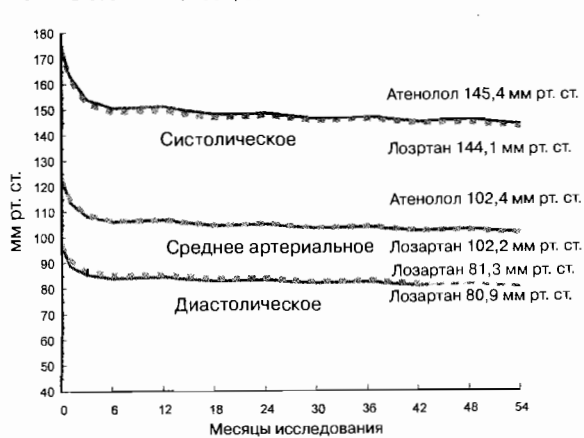
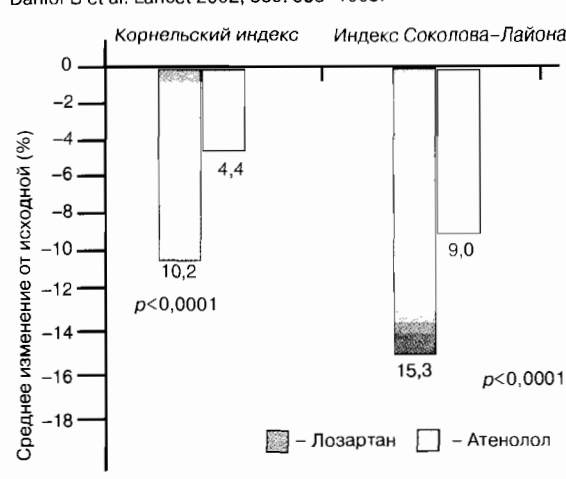


Рис. 2. Уменьшение ГЛЖ относительно исходной. Dahlöf B et al. Lancet 2002; 359: 995–1003.



Лозартан в сравнении с атенололом снизил риск смерти от любой причины на 10%. Важно отметить, что на фоне применения лозартана риск возникновения новых случаев сахарного диабета был на 25% меньше, чем при лечении атенололом (табл. 4).

По-видимому, причины, по которым, несмотря на одинаковое снижение АД, один из гипотензивных препаратов более эффективно предотвращал ССО, будут еще установлены. Но нет сомнения в том, что одна из них – более выраженное уменьшение ГЛЖ при назначении лозартана по сравнению с атенололом – на 10,2% к 4,4% по Корнельскому индексу и на 15,3% к 9,0% по индексу Соколова-Лайона (рис. 2).

Результаты исследования LIFE еще раз убедительно подтвердили доказанную прекрасную переносимость лозартана. Лечение лозартаном переносилось лучше, чем лечение атенололом. В группе лозартана был значительно меньшим, чем в группе атенолола, отсев пациентов из исследования, вызванный всеми побочными эффектами, связанными с приемом препарата, и серьезными побочными эффектами, приемом препарата (рис. 3). Тот факт, что значительно большее число пациентов прошло полный курс лечения лозартаном, чем атенололом, несомненно, имеет важное практическое значение.

Следует отметить, что превосходство лозартана над атенололом было продемонстрировано также в подгруппах пациентов с сахарным диабетом и изолированной систолической АГ.

У больных сахарным диабетом, которых в исследовании LIFE было 1195 [11], назначение лозартана приводило к снижению относительного риска возникновения "комбинированной главной конечной точки" (случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и МИ) на 24% по сравнению с атенололом, риск сердечно-сосудистой смерти снижался на 37%, МИ – на 21% и ИМ – на 17%, общей смертности – на 39% (табл. 5). У пациентов с изолированной систолической АГ [12] лозартан также имел заметное преимущество над атенололом в плане

Таблица 5. Исследование LIFE: главные и вторичные результаты у больных сахарным диабетом

	Лозартан (n=586)	Атенолол (n=609)	Относитель- ный риск (%)	p
Главная комбинационная точка	103	139	-24	0,031
Сердечно-сосудистая смертность	38	61	-37	0,028
МИ	51	65	-21	0,204
ИМ	41	50	-17	0,373
Общая смертность	63	104	-39	0,002

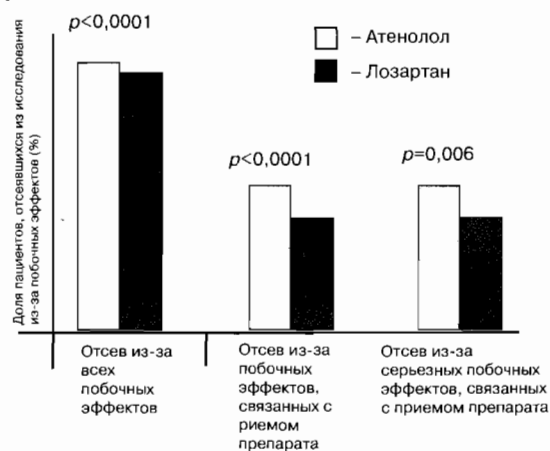
Таблица 6. Исследование LIFE: главные и вторичные результаты у больных с изолированной систолической АГ

	Лозартан (n=660)	Атенолол (n=666)	Относитель- ный риск (%)	p
Главная комбинационная точка	75	104	-25	0,06
Сердечно-сосудистая смертность	27	52	-46	0,01
МИ	32	56	-40	0,02
ИМ	31	36	-11	0,64
Общая смертность	66	93	-28	0,046
Новые случаи сахарного диабета	32	48	-38	0,04

влияния на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность (табл. 6). У этой категории пациентов, которых в исследовании было 1326, лечение лозартаном уменьшало относительный риск комбинационной "конечной точки" на 25% по сравнению с терапией атенололом, сердечно-сосудистой смерти – на 46%, МИ – на 40%, ИМ – на 11%, общей смертности – на 28%, новых случаев сахарного диабета – на 38%. При этом назначение лозартана более эффективно уменьшало ГЛЖ и сопровождалось меньшим числом побочных эффектов.

Таким образом, исследование LIFE было первым исследованием, в котором один гипотензивный препарат имел более выраженную эффективность в плане снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности по сравнению с другим лекарством, несмотря на одинаковую антигипертензивную активность. Очевидно, результаты данного исследования будут иметь большое значение для выбора тактики лечения больных с АГ и АРА, в частности, лозартан будет более широко использоваться в повседневной клинической практике.

Рис. 3. Отсев пациентов из исследования из-за побочных эффектов. Dahlöf B et al. Lancet 2002; 359: 995–1003.



Литература

1. Kannel W. B. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 83–90.
2. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. *JAMA* 1970; 213 (7): 1143–52.
3. Collins R, Peto R, MacMahon S et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. *Lancet* 1990; 335: 827–38.
4. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Артер. гипертенз.* 2002 (Примечание).
5. Hansson L, Lindholm LH, Ekorm T et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients. Cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension – 2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751–6.
6. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension, The Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. *Lancet* 2000; 356: 359–65.
7. Staessen JA, Wang J-G, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305–15.
8. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
9. Dahlöf B, Keller SE, Makris L et al. Efficacy and tolerability of losartan potassium and atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension. *Am J Hypertension* 1995; 8: 578–83.
10. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151–83.
11. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–10.
12. Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB et al. Effects of Losartan on Cardiovascular Morbidity and Mortality in patients with Isolated Systolic Hypertension and left ventricular hypertrophy. *JAMA* 2002; 288: 1491–8.