

© Т. С. БАЗАРСАДАЕВА, 2006

УДК 616.125-008.313.2-08-039.71:616.12-008.331.1

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ «LIFE» (LOZARTAN INTERVENTION FOR ENDPOINT REDUCTION IN HYPERTENSION)

Т. С. Базарсадаева

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия)
РАМН, Москва

Известно, что фибрилляция предсердий увеличивает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. При артериальной гипертензии (АГ) риск развития фибрилляции предсердий увеличивается на 42%. Кроме того, у пациентов с ФП высокая частота встречаемости АГ [10–12]. В настоящее время пока не ясно, какая группа антигипертензивных препаратов может способствовать уменьшению риска развития ФП или частоты возникновения новых эпизодов ФП.

В результате ряда исследований было показано, что блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в сравнении с плацебо уменьшали риск возникновения впервые возникшей ФП и способствовали сохранению синусового ритма [6, 8, 15]. Авторы экспериментальных исследований предполагали, что данное явление могло быть обусловлено антиаритмическим эффектом этих препаратов. Из-за плацебо-контролируемого дизайна предыдущих клинических исследований неизвестно, чем это обусловлено: снижением АД или прямым воздействием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [5, 7, 9]. Несмотря на то что ФП является частым осложнением АГ, в настоящее время мало данных о том, что результаты применения β-адреноблокаторов с комбинированным антиаритмическим и антигипертензивным эффектом лучше, чем других групп антигипертензивных препаратов в профилактике ФП. В исследовании LIFE (the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) было показано, что прием лозартана на 25% уменьшает риск фатального и нефатального инсульта. У пациентов с ФП в анамнезе применение лозартана на 45% уменьшает риск инсульта (24,1 против 46,5 случаев инсульта на 1000 пациентов в год). Ни в одном из исследований не доказано пре-

восходство одного лекарственного средства над другим в отношении ФП у больных с АГ и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ).

Первым завершившимся исследованием такого рода было международное проспективное рандомизированное двойное слепое исследование на параллельных группах LIFE [2, 3, 14], изучавшее влияние в отдаленные сроки лозартана в сравнении с атенололом на заболеваемость и смертность у пациентов с АГ, имеющих дополнительный фактор риска – гипертрофию левого желудочка. В рамках этого исследования оценивалась эффективность терапии лозартаном и атенололом у больных с ФП, а также профилактическое воздействие этих препаратов на возникновение ФП. Были уже проведены сравнительные исследования эффективности антигипертензивного действия и переносимости лозартана и атенолола [4].

Антагонисты рецепторов ангиотензина II первого типа зарекомендовали себя как высокоэффективные антигипертензивные средства с отличным профилем переносимости [2]. Их эффективность высока как у молодых, так и у пожилых пациентов обоего пола. В настоящее время проводится интенсивное изучение их в многочисленных крупномасштабных исследованиях.

Атенолол стал препаратом сравнения не случайно [2]. В настоящее время он считается стандартным лекарственным средством для лечения АГ и очень широко применяется во всем мире. β-блокаторы согласно рекомендациям экспертов ВОЗ от 1999 г. [16] и экспертов ВНОК от 2001 г. [1] являются предпочтительными антигипертензивными средствами, так как ряд крупных исследований у пациентов с АГ показал, что их применение снижает риск сердечно-сосудистых осложнений. До настоящего времени ни один препарат, применяемый для лечения АГ, не обладал способностью

помимо снижения АД предотвращать риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти от сердечно-сосудистых причин в большей степени, чем β -блокаторы и диуретики. Препараты обоих этих классов уменьшают степень гипертрофии левого желудочка, нарушения ритма сердца и ИБС.

В исследовании участвовали 9193 пациента (лозартан принимали 4605 пациентов, атенолол — 4588 пациентов). Синусовый ритм был документирован у 8851 пациента. У них в анамнезе не было ФП, но в процессе исследования был риск ее развития. Эти пациенты являлись основной базой для анализа в настоящей статье. Впервые возникшая ФП была выявлена у 150 больных, принимавших лозартан (6,8 на 1000 пациентов в год), и у 221 больного, принимавшего атенолол (10,1 на 1000 пациентов в год) ($p < 0,001$). У пациентов, принимавших лозартан, синусовый ритм сохранялся дольше, чем у больных, принимавших атенолол.

Длительность исследования составила в среднем 4,8 года. Первичной «конечной точкой» была сердечно-сосудистая заболеваемость и смерть от сердечно-сосудистых причин, а комбинированной «конечной точкой» — сердечно-сосудистая смертность, случаи ИМ и мозгового инсульта (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 нелеченная АГ с уровнем диастолического АД 95–115 мм рт. ст. или систолического АД 160–200 мм рт. ст.;

— ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка (Корнельский вольтажный индекс более 2240 мм·мс; индекс Соколова–Лайона более 38 мм).

К критериям исключения относились некоторые заболевания сердца и другие заболевания, которые могли ограничить долгосрочную выживаемость пациентов или увеличить вероятность нарушения порядка приема исследуемых препаратов.

После двухнедельного вводного периода, когда все пациенты получали плацебо, следовал период двойной слепой активной терапии. Активная терапия продолжалась 4 года, 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 менее 140/90 мм рт. ст.:

- начальная доза 50 мг лозартана или 50 мг атенолола 1 раз в сутки;

— через 2 месяца добавляли гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг, если АД не снижалось до целевого уровня или ниже его;

— если через 4 месяца АД не удавалось адекватно контролировать, то дозу лозартана или атенолола удваивали, продолжая терапию гидрохлортиазидом в той же дозе;

— через 6 месяцев для достижения целевого уровня АД можно было добавить другие гипотензивные препараты (кроме ингибиторов АПФ, АРА*, β -адреноблокаторов), а также повышать дозу гидрохлортиазидов;

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

Как видно из данных, приведенных в таблице, группы пациентов, находившихся на терапии лозартаном и атенололом, практически не различались по возрасту, соотношению полов, индексу массы тела, исходному уровню АД и ЧСС, степени гипертрофии левого желудочка, Фремингемской 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 в группах лозартана и атенолола.

Лечение больных в обеих группах приводило к практически идентичному снижению как систолического, так и диастолического АД. Целевое АД

Исходные характеристики пациентов

Параметры	Лозартан (n=4605)	Атенолол (n=4588)
Возраст, годы	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
Фремингемская степень риска	0,223	0,225
Курящие, %	16	17

* АРА — антагонисты рецептора ангиотензина II первого типа.

(равное или меньше 140/90 мм рт. ст.) было достигнуто у 49% пациентов, леченных лозартаном, и у 46% больных, получавших атенолол.

Больные с АГ и ФП имели более высокий уровень сердечно-сосудистой и общей смертности, фатального и нефатального инсульта, сердечной недостаточности, внезапной смерти, но такую же частоту инфаркта миокарда и госпитализаций по поводу стенокардии, как и больные без ФП.

Несмотря на одинаковое снижение АД, терапия лозартаном оказалась эффективнее лечения атенололом. Первичной комбинированной «конечной точки» (взятые вместе смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт) достигли 36 пациентов в группе лозартана и 67 больных из группы атенолола (относительный риск (ОР) составил 0,58; $p=0,009$). Смерть от сердечно-сосудистых причин отмечена в 20 случаях при приеме АРА и у 38 больных, принимавших атенолол (ОР — 0,58; $p=0,048$). Инсульт развился у 18 и 38 пациентов из групп лозартана и атенолола соответственно (ОР — 0,55; $p=0,039$), а инфаркт миокарда — у 11 и 8 больных (p — н/д). Терапия АРА по сравнению с β -блокаторами сопровождалась тенденцией к снижению общей смертности на 10% (30 против 49 случаев; $p=0,09$), меньшей частотой имплантации искусственного водителя ритма (5 против 15; $p=0,06$) и внезапной смерти (9 против 17; $p=0,18$). Кроме того, в группе лозартана реже встречались случаи рецидивов ФП [14] и такая же частота госпитализаций по поводу стенокардии и сердечной недостаточности.

Среди больных с синусовым ритмом случаи впервые возникшей ФП зарегистрированы у 150 пациентов в группе лозартана и у 221 больного в группе атенолола (ОР — 0,67; $p<0,001$). Более того, терапия АРА сопровождалась тенденцией к более длительному сохранению синусового ритма (1809 ± 225 дня против 1709 ± 254 дня в группе атенолола; $p=0,057$). Возможно, что урежение ритма у пациентов с нормокардией может способствовать двойному эффекту: урежение ритма увеличивает УО левого желудочка и сердечный выброс, отсюда повышается объем левого желудочка и напряжение стенки как в систолу, так и в диастолу. Этот эффект, по-видимому, приводит к меньшей редукции размеров левого предсердия, что ассоциируется с риском развития ФП.

Больные с развитием ФП имели двух-, трех-, пятикратный риск развития сердечно-сосудистых событий, инсульта и госпитализации по поводу сердечной недостаточности соответственно. Однако в группе лозартана комбинированная «конечная точка» и инсульт встречались реже, чем в группе атенолола (31 против 51 случая; ОР — 0,6; $p=0,03$; и 19 против 38 случаев; ОР — 0,49; $p=0,01$

соответственно). Таким образом, отмечено примерно 25% снижение частоты инсульта при терапии АРА в сравнении с β -блокаторами, однако не было разницы в смертности между двумя группами.

В результате мультивариантного анализа были выявлены основные факторы риска ФП: возраст (с каждым годом вероятность возникновения ФП возрастает на 9%); мужской пол (риск увеличивается на 56% по сравнению с женщинами); повышенное систолическое АД (на каждые 10 мм рт. ст. риск возрастает на 6%); ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка по Корнельским критериям (на 1000 мм·мс риск возрастает на 4%). Необходимо отметить, что в группе пациентов, принимающих лозартан, риск развития впервые возникших приступов ФП на 33% меньше, несмотря на другие независимые предикторы возникновения ФП [14].

Результаты исследования LIFE еще раз убедительно подтвердили доказанную прекрасную переносимость лозартана. Тот факт, что значительно большее число пациентов прошли полный курс лечения лозартаном, чем атенололом, несомненно, имеет важное практическое значение.

ВЫВОДЫ

Несмотря на одинаковую степень снижения АД, применение лозартана более эффективно, чем терапия атенололом, снижает риск сердечно-сосудистой смертности и инсульта у больных с АГ и ФП. Использование лозартана в сравнении с атенололом приводит к более редкому возникновению новых случаев ФП и инсультов у больных АГ с синусовым ритмом, а также сопровождалось более длительным сохранением синусового ритма. К неожиданным результатам исследования можно отнести тот факт, что лечение АРА больных с ФП сопровождается такой же частотой внезапной смерти и инфаркта миокарда, как и при терапии β -адреноблокаторами. Очевидно, что результаты данного исследования будут иметь большое значение для выбора тактики лечения больных с АГ и ФП, в частности антагонист рецепторов ангиотензина II лозартан будет более широко использоваться в клинической практике.

Все вышеизложенное позволяет пересмотреть общепринятые концепции, в частности, о применении бета-блокаторов и конкретно атенолола в качестве препарата первого ряда как для профилактики впервые возникшей ФП, так и для контроля частоты желудочковых сокращений при постоянной форме ФП. В противоположность ожиданиям, в исследовании LIFE у пациентов на фоне терапии лозартаном дольше сохранялся синусовый ритм, меньше наблюдалось сердечно-сосудистых осложнений, особенно таких как фа-

тальный и нефатальный инсульты, ассоциирующихся с впервые возникшей ФП. Кроме того, лозартан был так же эффективен в отношении частоты развития сердечно-сосудистых событий и инсультов у пациентов с ФП в анамнезе.

Меньшая частота инсультов, ассоциированная как с впервые возникшей ФП, так и с наличием ФП в анамнезе, обусловила снижение количества инсультов наполовину во всем исследовании LIFE, хотя значительное снижение риска инсультов наблюдалось в оставшейся группе пациентов — без ФП в анамнезе и без приступов впервые возникшей ФП. И наконец, отмечено, что выраженность антиаритмического эффекта лозартана существенна.

Можно предположить, что урежение ритма у пациентов без тахикардии может быть «палкой о двух концах», поскольку при уменьшении частоты сердечных сокращений увеличивается ударный объем ЛЖ для того, чтобы поддержать сердечный выброс, приводя тем самым к повышению напряжения стенок ЛЖ как в систолу, так и в диастолу. Эти эффекты в свою очередь не способствуют сокращению размеров левого предсердия, что, как известно, ассоциируется с увеличением риска развития впервые возникших эпизодов ФП.

Таким образом, впервые возникшие эпизоды ФП и ассоциированный с ними риск развития инсульта были достоверно ниже в группе пациентов, получавших лозартан, чем в группе пациентов, получавших атенолол. По данным многофакторного регрессионного анализа антиаритмический эффект лозартана приравнивался к эффекту снижения систолического артериального давления на 30 мм рт. ст.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Артер. гипертен. — 2002.
2. Чазова И. Е. Рациональная антигипертензивная терапия: уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений — не только результат снижения артериального давления (по результатам исследования LIFE) // Артер. гипертен. — 2003. — № 9.
3. Dahlot B., Devereux R. D., Kjeldsen S. E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 995–1003.
4. Dahlot B., Keller S. E., Makriz L. et al. Efficacy and tolerability of losartan potassium and atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension // Amer. J. Hypertension. — 1995. — Vol. 8. — P. 578–583.
5. Kumagai K., Nakashima H., Urata H. et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2003. — Vol. 41. — P. 2197–2204.
6. Madrid A. H., Bueno M. G., Rebollo J. M. et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 331–336.
7. Nakashima H., Kumagai K., Urata H. et al. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation // Ibid. — 2000. — Vol. 101. — P. 2612–2617.
8. Pedersen O. D., Bagger H., Kober L. et al. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction // Ibid. — 1999. — Vol. 100. — P. 376–380.
9. Shi Y., Li D., Tardif J. C. et al. Enalapril effects on atrial remodeling and atrial fibrillation in experimental congestive heart failure // Cardiovasc. Res. — 2002. — Vol. 54. — P. 456–461.
10. Stewart S., Hart C. L., Hole D. J. et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study // Amer. J. Med. — 2002. — Vol. 113. — P. 359–364.
11. Tsang T. S., Petty G. W., Barnes M. E. et al. The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2003. — Vol. 42. — P. 93–100.
12. Vidaillet H., Granada J. F., Chyou P. H. et al. A population-based study of mortality among patients with atrial fibrillation or flutter // Amer. J. Med. — 2002. — Vol. 113. — P. 365–370.
13. Wachtell K. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation. The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2005. — Vol. 45. — P. 705–711.
14. Wachtell K., Olsen M. H., Dahlof B., Devereux R. B. Primary prevention of atrial fibrillation in hypertensive patients: What is new from the LIFE trial? // Cardiac Arrhythmias / Ed. Antonio Raviele. — Italy: Springer, 2005.
15. Wachtell K., Lehto M., Gerds E. et al. Angiotensin II receptor blockade reduced new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: The LIFE study // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2005. — Vol. 45. — P. 712–719.
16. 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension // J. Hypertens. — 1999. — Vol. 17. — P. 151–183.