

СЕРЦЕВО-СУДИННА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ І СМЕРТНІСТЬ У РАНДОМІЗОВАНОМУ ДОСЛІДЖЕННІ ІНТЕРВЕНЦІЇ ЛОЗАРТАНОМ ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ КІНЦЕВИМ ТОЧКАМ ПРИ ГІПЕРТЕНЗІЇ (LIFE) ПОРІВНЯНО З АТЕНОЛОЛОМ Скорочений виклад

B. Dahlöf, R. B. Devereux, S. E. Kjeldsen та співавт., для групи дослідження LIFE
The Lancet, Vol. 359, March 23, 2002

ПЕРЕДМОВА

Користь медикаментозного лікування гіпертензії, спрямованого на зниження рівня артеріального тиску, особливо в пацієнтів з груп високого ризику, добре встановлена. Втім, частота зумовлених гіпертензією серцево-судинних ускладнень у лікованих пацієнтів з гіпертензією залишається достовірно більшою, ніж у відповідних категорій осіб без гіпертензії. Ці відмінності можуть бути наслідком недосягнення нормального рівня артеріального тиску, залишкових пошкоджень органів-мішеней, таких як гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ), або обох зазначених факторів.

Дослідження інтервенції лозартаном для запобігання кінцевим точкам при гіпертензії (LIFE) було задумане на початку 1990-х років, зважаючи на кілька факторів: застосування β -блокаторів і діуретиків не дозволяло зменшити у пацієнтів з гіпертензією рівні серцево-судинної захворюваності і смертності до звичайних рівнів; ГЛШ є кардинальним проявом доклінічного серцево-судинного захворювання та незалежним фактором ризику всіх серцево-судинних ускладнень гіпертензії; зворотний розвиток ГЛШ може мати прогностичну користь, незалежну від рівня артеріального тиску; ангіотензин-II асоційований з розвитком ГЛШ; блокада ангіотензину-II може бути особливо ефективною для регресу ГЛШ. Є експериментальні та клінічні дані, які дозволяють припустити, що користь блокади ефектів ангіотензину-II може не обмежуватись зменшенням рівня артеріального тиску. Дотепер жоден препарат, який використовувався для лікування есенціальної гіпертензії, не довів здатності запобігати серцево-судинній захворюваності і смертності завдяки іншим факторам, аніж зниження артеріального тиску, яке досягається при застосуванні β -блокаторів і діуретиків.

Лозартан — перший доступний для клінічного застосування селективний антагоніст рецепторів ангіотензину-II 1-го типу, а атенолол був обраний як зручний препарат для порівняння з лозартаном, зважаючи на те, що він визнаний у всьому світі засобом першої лінії для лікування гіпертензії, з подібною до лозартану антигіпертензивною дією та доведеною здатністю забезпечувати вторинну профілактику серцево-судинних подій. Гідрохлоротіазид можна додавати до обох препаратів у разі недостатнього зниження рівня артеріального тиску. Первинна гіпотеза дослідження LIFE полягала в тому, що селективне пригнічення рецепторів ангіотензину-II 1-го типу лозартаном забезпечить більший ефект порівняно з β -блокадою атенололом у зменшенні серцево-судинної захворюваності і смертності в пацієнтів з есенціальною гіпертензією й ознаками ГЛШ. Дослідження LIFE — подвійне сліпе, рандомізоване порівняння довготривалих ефектів лозартану і ате-

нололу в пацієнтів з гіпертензією і ГЛШ. Первинна кінцева точка дослідження — серцево-судинна захворюваність і смертність, комбінована кінцева точка випадків смерті від серцево-судинних причин, інфаркту міокарда та інсульту. Іншими вимірюваними наслідками були загальна смертність, випадки стенокардії та серцевої недостатності, які вимагали госпіталізації, процедур реваскуляризації коронарних та периферичних судин, зупинки серця з успішною реанімацією, виникнення нового цукрового діабету.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включали пацієнтів у віці 55—80 років, з попередньо лікованою або нелікованою гіпертензією та ЕКГ ознаками ГЛШ (вольтажні критерії Корнелла або Соколова-Лайона). Не включали пацієнтів з вторинними гіпертензіями; інфарктом міокарда або інсультом протягом останніх 6 місяців; стенокардією, яка вимагала застосування β-блокаторів або антагоністів кальцію; серцевою недостатністю або фракцією викиду лівого шлуночка 40% і менше; захворюваннями, які, на думку лікуючого лікаря, вимагали лікування лозартаном або іншим антагоністом рецепторів ангіотензину-II 1-го типу, атенололом або іншим β-блокатором, гідрохлоротіазидом, або інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту. Учасникам дослідження після 1—2 тижнів застосування плацебо рандомізовано призначали режим лікування, базований на лозартані або атенололі, якщо рівень артеріального тиску в кінці періоду дозування препарату становив: систолічного 160—200 мм рт. ст. і/або діастолічного 95—115 мм рт. ст.

Спостереження за пацієнтами тривало принаймні 4 роки. Здійснювались регулярні візити, під час яких дози препаратів коригувались до досягнення цільового рівня менше 140/90 мм рт. ст. (рис.). Зважаючи на те, що поєднана ЕКГ оцінка вольтажу та тривалості комплексу QRS підвищує чутливість виявлення ГЛШ з достатнім рівнем специфічності, для діагностики ГЛШ використовували добуток тривалості QRS та вольтажу за Корнеллом (з поправкою на 8 мм у жінок та граничною величиною понад 2440 мм × мс): $QRS^*(R_{aVL} + S_{V3})$. З 30 квітня 1996 р. поправка Корнеллового вольтажу була зменшена до 6 мм у жінок; як альтернативний критерій ГЛШ, був також прийнятий вольтаж Соколова-Лайона ($S_{V1} + R_{V5}$ або R_{V6}) понад 38 мм.

	• М О У П Б •	2 П Т.	4 П Т.	6 П Т.
		АУБ □ □ Ъ □ М 50 П., + □ " « 12,5 П.,	АУБ □ □ Ъ □ М 100 П., + □ " « 12,5 П.,	АУБ □ □ Ъ □ М 100 П., + □ " « 12,525 П., + □ М □ □ М Ъ Л., □ Ф В □ Ъ В М Б Л., М □ Б
Ь О □ □ В • У	АУБ □ □ Ъ □ М 50 П., + □ " « 12,5 П., ї Ъ В М У О У О 50 П.,	АУБ □ □ Ъ □ М 50 П., + □ " « 12,5 П., ї Ъ В М У О У О 50 П., +	АУБ □ □ Ъ □ М 100 П., + □ " « 12,5 П., ї Ъ В М У О У О 100 П., +	АУБ □ □ Ъ □ М 100 П., + □ " « 12,525 П., + □ М □ □ М Ъ Л., □ Ф В □ Ъ В М Б Л., М □ Б

Рис. Режим титрування антигіпертензивних засобів у дослідженні LIFE (тривалість лікування принаймні 4 роки).

РЕЗУЛЬТАТИ

Усього у групі лікування включили 9222 пацієнтів; кінцевий аналіз був зроблений у 9193 пацієнтів. Дослідження здійснювалось у 945 центрах у Данії, Фінляндії, Ісландії, Норвегії, Швеції, Великій Британії та США. Первинні кінцеві точки були зареєстровані в 1096 пацієнтів; були проаналізовані 44 119 пацієнто-років лікування. Групи лікування лозартаном та атенололом були подібні за демогра-

фічними характеристиками, тяжкістю гіпертензії, наявністю супутніх серцево-судинних станів, Фремінгемським профілем ризику та ЕКГ критеріями ГЛШ.

Середня тривалість періоду спостереження становила 4,8 року. Пацієнти продовжували приймати досліджуваний препарат у кінці періоду спостереження відповідно у 84% і 80% випадках у групах лозартану і атенололу. Середні дози лозартану й атенололу в пацієнтів, які продовжували в кінці періоду спостереження приймати досліджуваний препарат, становили відповідно 82 і 79 мг. Рівень артеріального тиску був суттєво знижений в обох групах: у групі лозартану — на 30,2/16,6, атенололу — на 29,1/16,8 мм рт. ст. Середній рівень артеріального тиску під час останнього візиту становив відповідно 144,1/81,3 і 145,4/80,9 мм рт. ст. Рівень артеріального тиску 140/90 мм рт. ст. і нижче був досягнутий: систолічного — в 49% і 46% пацієнтів, діастолічного — в 89% і 89%, систолічного і діастолічного — в 48% і 45% пацієнтів. Частота серцевого ритму у групах лікування лозартаном і атенололом зменшилася на 1,8 і 7,7 за хвилину.

На фоні лікування лозартаном частота первинної кінцевої точки була на 13% ($P = 0,021$) нижчою порівняно з атенололом, причому з часом спостерігалось прогресивне розходження кривих виживання. Кількість інсультів при застосуванні лозартану була меншою на 24,9% ($P=0,001$), причому відмінність між групами стала очевидною майже від самого початку лікування. Корекція з урахуванням змін рівня артеріального тиску на фоні лікування не вплинула на результати дослідження.

У групі лікування лозартаном кількість випадків нового цукрового діабету була меншою на 25%; спостерігалась також тенденція до зменшення загальної смертності. Частота припинення лікування, зумовленого побічними подіями, була достовірно меншою у групі лозартану порівняно з атенололом.

Середній індекс Корнелла зменшився відповідно на 290 і 124 мм х мс у групах лозартану й атенололу, а вольтаж Соколова-Лайона — на 4,6 і 2,7 мм.

ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження LIFE свідчать, що застосування лозартану, антагоніста рецепторів ангіотензину-II 1-го типу, давало можливість більшою мірою, ніж при лікуванні атенололом, запобігати первинній кінцевій точці — сумі випадків смерті від серцево-судинних причин, інсульту та інфаркту міокарда, незважаючи на подібну антигіпертензивну дію досліджуваних препаратів. Отримані результати відрізняються від інших досліджень, у яких порівнювали лікування інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту, антагоністами кальцію і α -блокаторами з результатами застосування β -блокаторів, діуретиків або обох груп препаратів і в яких первинні наслідки не відрізнялися у групах лікування. Вони свідчать, що лозартан зменшує захворюваність і смертність від серцево-судинних причин більшою мірою, ніж визнаний антигіпертензивний засіб (атенолол).

Лозартан суттєво зменшив частоту фатального і нефатального інсульту порівняно з іншими препаратами. Зменшення на 25% імовірності інсульту при застосуванні лозартану вагоме, оскільки інсульт є значною причиною смертності та інвалідизації і трапляється частіше порівняно з інфарктом міокарда. Ефект запобігання інсульту при лікуванні лозартаном був більшим, ніж можна було очікувати з огляду на ступінь зниження артеріального тиску. Це дає підставу розвинути дані дослідження HOPE, яке дозволило припустити, що ефект запобігання інсульту при лікуванні інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту зумовлений не лише зниженням артеріального тиску. Крім того, ГЛШ (на ЕКГ і при ехокардіографічному дослідженні) є незалежним від артеріального тиску провісником церебросудинних подій.

Менша частота появи нового цукрового діабету при застосуванні лозартану свідчить на підтримку даних, отриманих у дослідженнях інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту, і може пояснюватись різним ефектом препаратів на резистентність до інсуліну. Частота інфаркту міокарда не відрізнялась у групах лозартану і атенололу. Цей результат заслуговує на увагу, оскільки завжди вважалося, що кардіопротекторні властивості β -блокаторів пов'язані із зменшенням частоти серцевого ритму і потреби міокарда в кисні, що може бути більш вагомим, ніж сприятливий вплив лозартану на коронарні судини.

Частим обмеженням для антигіпертензивної терапії є те, що збільшення дози препаратів для досягнення кращого контролю артеріального тиску призводить до збільшення кількості побічних ефектів, зменшуючи піддатливість до лікування. Менша частота побічних ефектів при застосуванні лозартану визначала кращу переносимість препарату порівняно з атенололом. Зважаючи на це, в кінці дослідження більше пацієнтів продовжували приймати лозартан, ніж атенолол.

Вибір атенололу як засобу порівняння був зумовлений тим, що β -блокада окремим або в поєднанні з діуретиками виявилась більш ефективною, ніж плацебо в пацієнтів з гіпертензією. Крім того, застосування β -блокаторів є визнаним засобом вторинної профілактики після перенесеного інфаркту міокарда. У дослідженні STOP (1991), у якому β -блокатори (включаючи атенолол) і діуретики порівнювали з плацебо, первинну комбіновану кінцеву точку серцево-судинної захворюваності і смертності зменшили на 40%, причому кількість подій була подібною до групи атенололу в дослідженні LIFE. В інших плацебо-контрольованих дослідженнях з первинної та вторинної профілактики β -блокада або лікування, базоване на β -блокаторах, зменшували кількість багатьох серцево-судинних подій на 15–45%. Отже, зменшення частоти первинної кінцевої точки ще на 13% на фоні застосування лозартану в дослідженні LIFE можна розглядати як додаткове поліпшення прогнозу порівняно із встановленими ефектами β -блокаторів.

Деякі механізми заслуговують на обговорення. По-перше, незважаючи на принципову важливість рівня артеріального тиску для формування ускладнень гіпертензії, додаткова корекція для врахування незначних відмінностей систолічного і діастолічного артеріального тиску практично не вплинула на користь, асоційовану із застосуванням лозартану. По-друге, результати дослідження LIFE, на відміну від раніше проведених короткочасних досліджень, виявили більший регрес ГЛШ після застосування лозартану протягом 4 років порівняно з атенололом.

Врешті-решт, можливо, що більший захисний вплив лозартану для серцево-судинної системи зумовлений ефектами, які не обмежуються зниженням рівня артеріального тиску і регресом ГЛШ. Важливе значення можуть мати захист від негативних ефектів ангіотензину-II або специфічні впливи лозартану.

Деяким обмеженням результатів цього дослідження є те, що учасники входили до категорії пацієнтів з гіпертензією з високим ступенем ризику, і тому наслідки потрібно інтерпретувати в цьому контексті.

Лозартан уже визнаний як ефективний засіб зниження артеріального тиску, який призначається один раз на добу, характеризується відмінною переносимістю, ефективним блокуванням рецепторів ангіотензину-II 1-го типу та захисними властивостями при діабетичній нефропатії. Клінічні переваги застосування лозартану в пацієнтів з груп високого ризику та поліпшена переносимість порівняно з атенололом дають підставу припустити, що ширше застосування цього препарату може поліпшити наслідки в пацієнтів з гіпертензією. Ці результати можна безпосередньо застосовувати у клінічній практиці, і вони повинні вплинути на розробку майбутніх настанов з лікування гіпертензії.

Підготував *Олег Жарінов*