

Исследование HYVET — новое о «старом»

А.О. Конради

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова

The HYVET Study — the new about the old

A.O. Konradi

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Center

Актуальность

Актуальность исследований по снижению сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пожилых крайне высока. С одной стороны, это продиктовано тем, что наблюдается постоянный рост ожидаемой продолжительности жизни населения и, соответственно, возраста популяции. С другой стороны, именно сердечно-сосудистая патология является ведущей причиной смертности среди пожилых. И, если относительный риск на фоне лечения у пожилых снижается в меньшей степени, то высокая частота осложнений в этой группе приводит к весьма значимому снижению абсолютного риска. Сегодня мы должны уходить от мифа о том, что «люди должны от чего-то умирать», и осознать, что именно у пожилых лиц коррекция сердечно-сосудистых факторов риска может приводить к гигантскому снижению абсолютных показателей смертности и улучшению качества жизни этих пациентов. Исследование HYVET стало крупной вехой в решении проблемы сердечно-сосудистой патологии у лиц старческого возраста, а именно в доказательстве необходимости снижения артериального давления (АД) в этой возрастной группе. И, если его результаты в ближайшее время будут внедрены в практику, это неизбежно приведет к реальному снижению показателей смертности во многих странах, в том числе и в России.

Важно отметить, что, в отличие от многих клинических исследований, это исследование было с самого начала независимым от фармацевтических компаний, его идея принадлежала Имперскому Колледжу Лондона; вместе с Британским Фондом Сердца они были его основными спонсорами.

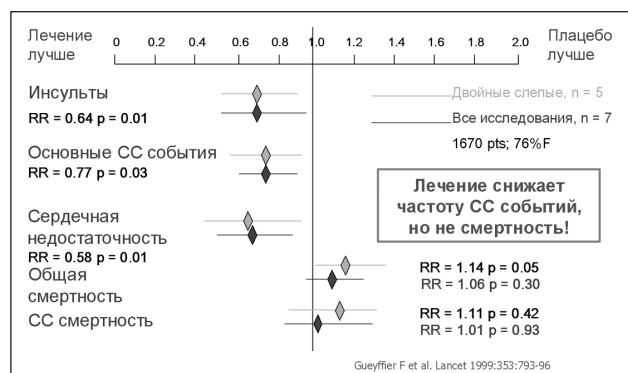
Предпосылки проведения исследования

1. Почему было необходимо исследование в такой группе больных?

В течение последних лет традиционно считалось, что вопрос о необходимости лечения артериальной гипертензии (АГ) у пациентов старше 80 лет не имеет ответа. Это было связано с тем, что все проводимые ранее исследования либо не включали пациентов столь пожилого возраста, либо их малое число не позволяло провести статистического анализа в этой подгруппе. Выполненный метаанализ INDIANA [1] показал, что, несмотря на значимое снижение некоторых промежуточных точек, смертность в этой подгруппе не изменяется на фоне антигипертензивной терапии, что и оставило этот вопрос открытым до недавнего времени. Действительно, этот метаанализ, основанный на суммации данных исследований EWPHE, SHEP и STOP-2 [2, 5], получил очень обнадеживающие данные по снижению на фоне терапии

риска инсульта на 34%, риска сердечной недостаточности на 39%, но отсутствие влияния на сердечно-сосудистую смертность и даже некоторое нарастание общей смертности на 6% привело к сдержанному отношению к терапии АГ у больных старческого возраста (рис. 1).

Рисунок 1. Результаты метаанализа INDIANA



Примечания: СС события — сердечно-сосудистые события; СС смертность — сердечно-сосудистая смертность; RR (relative risk) — относительный риск.

Таким образом, в 2003 году, когда начиналось исследование HYVET, было явно недостаточно данных о необходимости терапии больных АГ старческого возраста. При этом риск, связанный с повышением АД в этой подгруппе, был очевиден. Эксперты и, соответственно, международные рекомендации в 2003–2007 годах осторожно относились к началу терапии в этой возрастной группе, ссылаясь на индивидуальный подход, но, тем не менее, рекомендовали продолжать начатую ранее эффективную антигипертензивную терапию [6, 7].

2. Почему в качестве базового препарата был выбран именно индапамид?

В исследовании HYVET [8] все пациенты получали индапамид длительного действия — индапамид-ретард 1,5 мг, к которому в последующем при необходимости добавлялся периндоприл. Выбор препаратов в данном исследовании был неслучайным. Эффективность диуретиков при лечении пожилых пациентов бесспорна. При этом именно индапамид отличают некоторые преимущества, которые и были учтены при выборе препарата. К ним следует отнести метаболическую нейтральность, доказанный органопротективный эффект, а также большое количество данных клинических исследований по позитивному влиянию на прогноз, в том числе и у пожилых (но более молодых по сравнению с популяцией HYVET).

Среди исследований, выполненных с применением индапамида, одним из наиболее ярких было исследование PROGRESS, которое показало снижение риска повторного инсульта на комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом на 43% [9]. Это исследование уже много лет обсуждается в литературе и стало ключевым, определившим дальнейшее развитие исследований и широкого применения этой лекарственной комбинации. Высокая вероятность инсультов и большая доля пациентов с уже перенесенными мозговыми катастрофами среди больных старческого возраста сделала актуальным эти данные для такой подгруппы больных.

Как известно, у пожилых пациентов чаще наблюдаются поражения органов-мишеней, в частности гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). За последние двадцать лет выполнено большое количество исследований в отношении влияния различных препаратов на выраженность ГЛЖ, среди которых одним из наиболее крупных и убедительных по результативности было исследование LIVE [10], в котором терапия индапамидом-ретард оказалась более эффективной в отношении регресса гипертрофии по сравнению с эналаприлом. Этот кардиопротективный эффект также лег в основу выбора индапамида в качестве препарата первого ряда в исследовании HYVET. Аналогично, второй по значимости проблемой пожилых из органных поражений является хроническая болезнь почек, и в этой сфере также имелись данные исследования NESTOR [11], доказавшего уменьшение микроальбуминурии на фоне терапии индапамидом-ретард, в том числе и у пожилых.

Высокий риск сахарного диабета и высокая распространенность метаболических расстройств делает актуальным применение у пожилых метаболически нейтральных препаратов, несмотря на не очень большую ожидаемую продолжительность жизни. Хорошая переносимость лечения, частота побочных эффектов имеют решающее значение в лечении пожилых, как с позиций сохранения качества жизни, так и с точки зрения обеспечения приверженности к терапии. Имевшиеся к 2003 году данные о более низкой частоте гипокалиемии, отсутствии негативного влияния на углеводный и липидный обмен в сравнении с классическими тиазидными диуретиками, а также в целом данные о хорошей переносимости лечения индапамидом-ретард [12, 13] послужили дополнительными доводами в пользу выбора именно этого препарата для исследования HYVET.

Пилотное исследование HYVET

Безусловно, начать такой большой проект без проведения «пилотного проекта» было невозможно. Во-первых, с точки зрения соображений безопасности для начала большого исследования в такой группе необходимо было показаться в целом возможность терапии у пациентов старше 80 лет. С точки зрения организации исследования необходимо было оценить его возможность (с включением пациентов такого возраста, их успешным контролем), определить число больных и примерный эффект лечения, чтобы рассчитать объем выборки для большего проекта и в целом определить его дизайн. Пилотное исследование проводилось в 1994–1998 гг. на такой же группе пациентов, но с применением иных препаратов (тиазидный диуретик, ингибитор АПФ, отсутствие

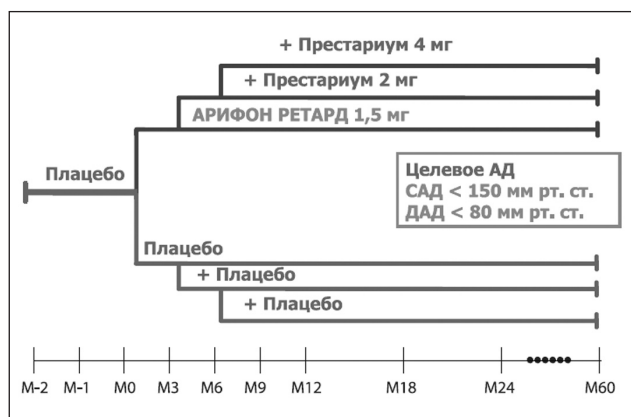
терапии). Не вдаваясь в детали, можно сказать, что пилотное исследование привело к тому же результату, что и метаанализ предыдущих исследований в отношении лиц старше 80 лет — целесообразность лечения оставалась дискуссионной. На каждый случай предупрежденного нефатального инсульта (19/1000/лет) был один случай смерти по другим причинам (20/1000/лет). Однако возможность проведения большого исследования была показана, актуальность подтверждена, а также обоснована целесообразность создания группы плацебо [14].

Характеристика исследования HYVET

The Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) — двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. Общий объем выборки, рассчитанный для достижения поставленной цели, а именно: снижения риска инсульта на 35%, — составил 21000 больных, которые должны были наблюдаться в течение 5 лет. Инсульт был выбран как первичная цель исследования (и первичная конечная точка), поскольку именно снижение риска инсульта в этой подгруппе больных было наиболее ожидаемо согласно перечисленным выше данным.

Дизайн исследования приведен на рис. 2. После двух недель вводного плацебо-периода производилась рандомизация на группы пациентов, принимающих плацебо или индапамид-ретард 1,5 мг, к которому в последующем мог быть добавлен периндоприл 2–4 мг. В исследование включались больные с АГ старше 80 лет без верхнего возрастного предела с уровнем систолического АД 160–199 мм рт. ст. и диастолического АД — менее 110 мм рт. ст., что было скорректировано в 2003 году и позволило включать больных с изолированной систолической АГ. 13 стран и 195 центров приняли участие в проекте.

Рисунок 2. Дизайн исследования HYVET



Примечания: АД — артериальное давление; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; М — месяцы; М-2 и М-1 — месяцы вводного периода «отмывания»; М0 — время рандомизации на две группы.

Критерии исключения были достаточно многочисленны и в основном включали состояния, при которых лечение имело высокий риск, используемые препараты были противопоказаны, или состояния, которые очевидно не позволяли пациенту принять участие в исследовании и успешно его закончить, такие как: деменция, невозможность самостоятельно передвигаться и т.д.

Помимо инсультов (исключая транзиторные ишемические атаки) в исследовании оценивались и другие важные конечные точки — поражения сетчатки, сердечная недостаточность, внезапная смерть, инфаркт миокарда, переломы. Как любой крупный современный проект, исследование HUYET включало множество подисследований, результаты которых, по-видимому, еще долгие годы будут обсуждаться в литературе. На первое место по значимости среди них, вероятно, следует поставить изучение когнитивной функции, актуальность которого у лиц старческого возраста трудно переоценить. Параллельно с ним проходило исследование по изучению динамики качества жизни, что также будет представлять большой интерес при интерпретации данных исследования. Последнее дополнялось анализом гериатрической шкалы депрессии. Анализ частоты переломов, особенно перелома шейки бедра, также представляется чрезвычайно важным, поскольку позволит ответить на вопрос о безопасности лечения диуретиками больных старческого возраста, имеющих крайне высокий риск переломов. В части центров выполнялось суточное мониторирование АД, которое позволит проанализировать изменение суточных ритмов АД в процессе терапии. Наконец, с учетом особенностей патогенеза АГ в пожилом возрасте и большой роли, отводимой повышению сосудистой жесткости, важнейшие данные будут получены при изучении свойств сосудистой стенки, что в данном исследовании выполнялось на основании анализа интервала от зубца Q на электрокардиограмме (ЭКГ) до исчезновения тонов Короткова при измерении АД, что отражает скорость распространения пульсовой волны и, соответственно, жесткость крупных сосудов.

Ход исследования и его первые результаты

Первый пациент был рандомизирован в феврале 2001 года, в то время как результаты исследования были впервые доложены в апреле 2008 года и опубликованы в 2008 году [8].

Включено было 4761 пациент, из которых лишь 3845 были рандомизированы. Необходимо отметить, что российские центры принимали активное участие в наборе пациентов, и в целом в Восточной Европе и России было включено намного больше больных, нежели в Западной Европе и других странах. Активное участие в исследовании принял Китай, в котором также было рандомизировано более 1000 пациентов.

Характеристика групп пациентов на момент рандомизации приведена в табл. Группы были сопоставимы

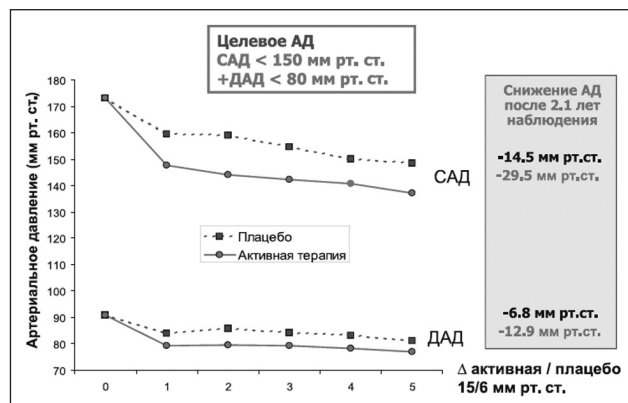
по полу, возрасту и практически всем клиническим и биохимическим параметрам.

Как в любом крупном и длительном исследовании проводился регулярный промежуточный анализ данных. В 2005 году такой анализ обосновал решение продолжить исследование по прежнему протоколу. Последующий анализ был проведен в июле 2007 года и включил 140 случаев инсульта среди 7399 человеко-лет наблюдения. Было выявлено достоверное снижение риска инсульта на 41% в группе активной терапии и, что явилось неожиданностью, снижение общей смертности на 24%. Эти предварительные данные послужили основанием к досрочному прекращению исследования, что и было сделано 12 октября 2007 года. К этому времени в наблюдаемой популяции произошло еще 13 инсультов и 54 смерти.

Динамика АД

Через два года лечения среднее снижение АД в группе плацебо составило 14,5/6,8 мм рт. ст., а в группе активной терапии — 29,5/12,9 мм рт. ст. Соответственно значимые различия между группами составили 15,0/6,1 мм рт. ст. Соответственно 48% больных в группе активной терапии достигли целевого уровня АД при соответствующем показателе в группе плацебо 19,9% (рис. 3).

Рисунок 3. Динамика снижения артериального давления через два года от начала лечения (исследование HUYET)



Конечные точки

Несмотря на то, что первичной точкой исследования являлся инсульт, на первое место в ряду значимости полученных результатов, без сомнения, следует поставить снижение смертности (рис. 4). Всего в исследовании зарегистрирован 431 смертельный исход. При этом в

Таблица

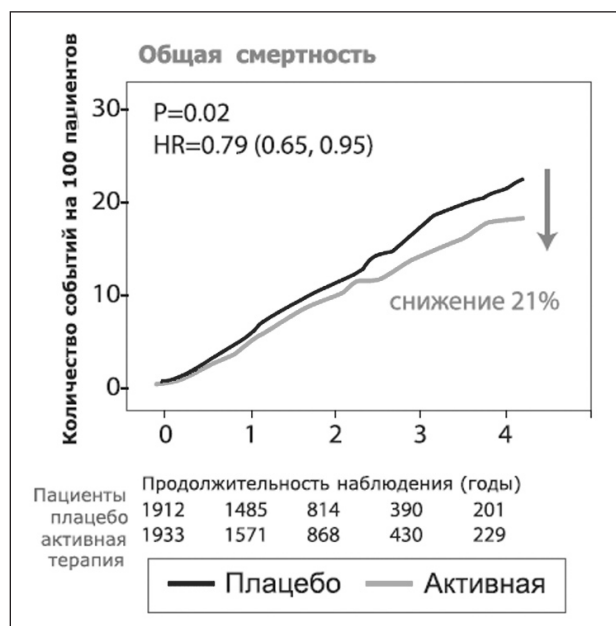
ИСХОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ПАЦИЕНТОВ НА МОМЕНТ РАНДОМИЗАЦИИ

	Индапамид-ретард +/- периндоприл (n = 1933)	Плацебо (n = 1912)
Возраст, лет	83,6	83,5
Число женщин	1174	1152
АД, мм рт. ст.	173,0/90,8	173,0/90,8
Доля больных с ИСАГ, %	32,3	32,6
Анамнез гипертензии, %	89,9	89,9
Предшествующая антигипертензивная терапия, %	64,2	65,1
Сахарный диабет, %	6,8	6,9
Курение, %	6,4	6,6

Примечание: АД — артериальное давление; ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертензия.

группе активного лечения отмечено снижение общей смертности на 21% (на 23% смертности от сердечно-сосудистых причин). Такой результат стал в определенной мере сенсацией 2008 года, поскольку ранее он ни разу не был документирован ни в одном из исследований в этой группе больных, ни в их метаанализе, ни в пилотном проекте. В определенной мере можно сказать о том, что результат был неожиданным и для тех, кто планировал и проводил исследование, поскольку такое существенное снижение смертности не предполагалось даже по самым оптимистичным оценкам.

Рисунок 4. Конечные точки в исследовании HUYET



Что касается инсультов, то по этому критерию исследование также оказалось бесспорно позитивным. Число смертельных и несмертельных инсультов снизилось на 30%, что означает 11 предотвращенных инсультов на 1000 пролеченных больных в течение двух лет. Риск фатального инсульта снизился на 39% (рис. 5, 6). Это очень большая цифра, особенно учитывая высокую долю смертности от инсульта среди лиц старческого возраста.

Рисунок 5. Частота инсультов

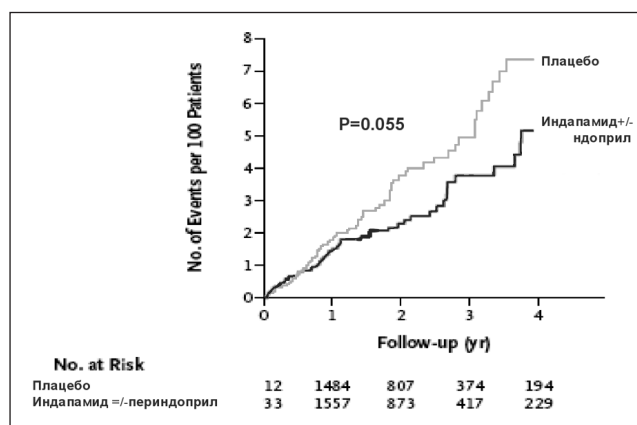
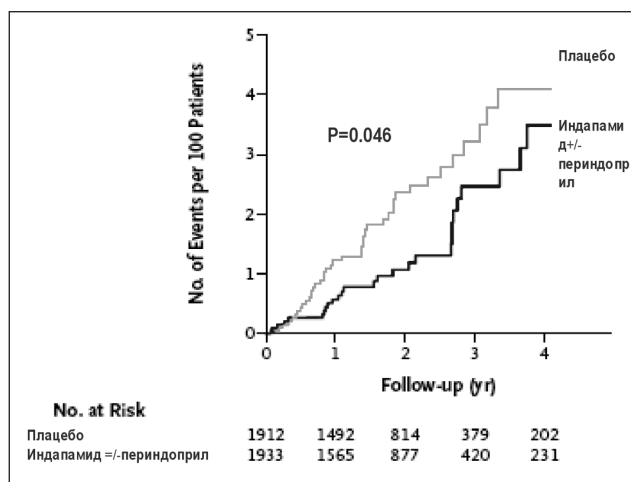


Рисунок 6. Частота фатальных инсультов



Еще одним выдающимся результатом исследования, заслуживающим самостоятельного внимания, стало снижение фатальных и нефатальных событий, связанных с сердечной недостаточностью, на 64%. Преимущества диуретиков в предотвращении сердечной недостаточности обсуждаются уже давно, особенно после результатов исследования ALLHAT. В настоящее время HUYET еще раз подтвердило для нас, что лечение АГ, основанное на диуретике (Арифоне-ретард), позволяет существенно уменьшить заболеваемость и летальность, опосредованную хронической сердечной недостаточностью, распространенность которой у пожилых чрезвычайно высока.

Переносимость лечения

Побочные эффекты терапии наблюдались у 448 больных в группе плацебо и 358 в группе активного лечения, что уже отчетливо говорит о хорошей переносимости лечения. В исследовании мониторировались уровни калия, глюкозы, креатинина и мочевой кислоты по понятным причинам. В целом сегодня показано, что по этим биохимическим параметрам не было существенных различий в динамике между группами.

Заключение

Исследование HUYET — одно из немногих, которое в принципе показало снижение смертности на фоне антигипертензивной терапии, и единственное, которое сделало это в группе больных старше 80 лет. Поэтому оно, вне всякого сомнения, станет тем редким исследованием, которое реально и быстро изменит клиническую практику и соответствующие рекомендации по лечению пациентов. Несмотря на то, что принципиально исследование ответило лишь на вопрос о целесообразности назначения терапии как таковой лицам старше 80 лет, использование индапамида-ретард в сочетании с ингибитором АПФ внесло свой вклад в столь позитивные результаты этого исследования. Это могло отразиться на результатах по снижению риска инсульта, где комбинация периндоприла и индапамида-ретард уже доказала свои преимущества, на уменьшении проблем, связанных с сердечной недостаточностью, в отношении которых терапия диуретиками дала оптимальный результат еще в исследовании ALLHAT [15]. Все это сказалось и на

снижении смертности, помимо уровня АД. Поэтому основные выводы исследования, которое еще будет долгое время анализироваться по подгруппам и данным подисследований, сегодня всеми экспертами формулируются следующим образом.

1. Исследование HUYET впервые показало, что лечение АГ у больных старше 80 лет индапамидом-ретард 1,5 мг (Арифон-ретард) +/- периндоприлом 2–4 мг существенно снижает общую смертность, снижает частоту всех инсультов и смертность от инсульта, все сердечно-сосудистые осложнения, а также число обострений сердечной недостаточности. При этом лечение хорошо переносится и не оказывает существенного влияния на уровень калия и глюкозы.

2. С учетом глобальных демографических тенденций такой подход в ближайшее время может спасти миллионы жизней наших пациентов, так как достигнутое снижение смертности позволяет спасти 25000 жизней на каждый миллион пациентов соответствующего возраста.

Литература

1. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel J-P, et al. for the INDANA Group. Antihypertensive drugs in the very old people: a subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 1999;353:793–796.

2. Amery A, Birkenhager W, Brixko P et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985;1(8442):1349–54.

3. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255–3264.

4. Dahlöf B, Hansson L, Lindholm LH, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) analyses performed up to 1992. *Clin Exp Hypertens* 1993;15(6):925–39.

5. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354(9192):1751–6.

6. 2003 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011–1053.

7. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105–1187.

8. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhane A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ. HUYET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;1;358(18):1887–98. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial period of perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–1041.

9. Gosse Ph, Sheridan D, Zannad F et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE Study. *J Hypertension* 2000;18:1465–1475.

10. Marre M, Garcia-Puig J, Kokot F et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study. *J Hypertension* 2004;22:1613–1622. LIVE.

11. Marre M, Garcia-Puig J, Kokot F et al. Efficacy of indapamide SR compared with enalapril in elderly hypertensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertension* 2007;20:90–97.

12. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. *Drugs Safety* 2001;24:1155–1165.

13. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. C Bulpitt, N Beckett, J Cooke, D Dumitrascu, B Gil-Extremera, C Nachdev, M Nunes, R Peters, J Staessen, L Thijs, on behalf of the Hypertension in the Very Elderly Trial (HUYET) working group. *J Hypertension* 2003;21:2409–2417.

14. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–2997.