

Результаты исследования HYVET: значение для клинической практики

С.В. Недогода

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

HYVET Study results: importance for clinical practice

S.V. Nedogoda

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Цель исследования HYVET – оценить эффект антигипертензивной терапии индапамидом SR 1,5 мг/сут. с возможным добавлением ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла 2–4 мг/сут. или плацебо на развитие инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией в возрасте > 80 лет. Активная терапия индапамидом SR у этих пациентов достоверно снижает число смертельных и несмертельных инсультов на 30 %, смертельной и несмертельной сердечной недостаточности – на 64 %, смертельных инсультов – на 39 %, общей смертности – на 21 % и имеет выраженную тенденцию к снижению сердечно-сосудистой и некардиальной смертности, смертности от ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: HYVET, артериальная гипертензия, очень пожилые пациенты, индапамид ретард.

HYVET Study was aimed at assessing the effects of indapamide SR (1,5 mg/d), as monotherapy or combined with an ACE inhibitor perindopril (2–4 mg/d), compared to placebo, on the risk of stroke and other cardiovascular events in arterial hypertension patients aged over 80 years. Active indapamide SR therapy significantly reduced the risk of fatal and non-fatal stroke by 30%, fatal and non-fatal heart failure – by 64%, fatal stroke – by 39%, all-cause mortality – by 21%, with additional reduction in the risk of cardiovascular and non-cardiovascular mortality, coronary heart disease and chronic heart failure mortality.

Key words: HYVET Study, arterial hypertension, very old patients, indapamide retard.

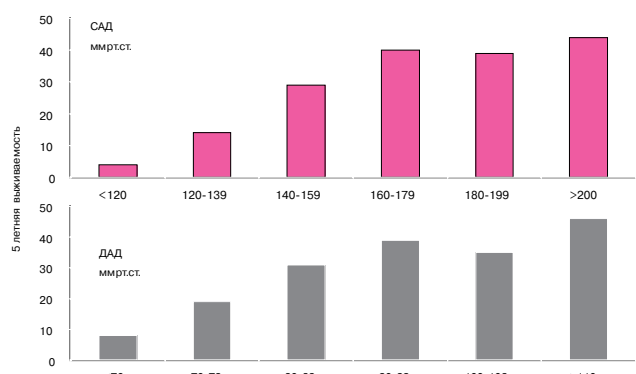
В большинстве развитых стран мира группа престарелых людей (> 80 лет) является самой быстрорастущей частью пожилого населения. К 2025г до 20 % населения промышленно развитых стран будут составлять лица в возрасте ≥ 65, из которых популяция в возрасте ≥ 80 лет составит 27 %.

Эксперты Комитета ВОЗ 1992 отмечают, что “проблема состоит не только в том, что увеличивается численность населения, но и в том, что отмечается его дальнейшее “постарение”, поскольку растет число людей с большей продолжительностью жизни.

Последние широкомасштабные исследования показали, что основной причиной смертности мужчин и женщин в возрасте > 80 лет являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), составляющие ~ 30 % от общего показателя смертности и заболеваемости в данной возрастной группе [6]. При этом одним из основных факторов риска (ФР) развития инсульта (МИ), сердечной недостаточности (СН), ишемической болезни сердца (ИБС) является артериальная гипертензия (АГ), которая в возрасте >

65 лет встречается, как минимум, у 50 % населения, и с возрастом ее частота продолжает расти. Наличие АГ оказывает существенное влияние на состояние здоровья, а также на качество (КЖ) и продолжительность жизни пожилых пациентов. Необходимо подчеркнуть, что при этом заболеваемость и смертность увеличиваются параллельно повышению диастолического (ДАД) и, особенно, систолического артериального давления (САД) [17].

Особенности лечения АГ у пациентов престарелого возраста. Из-за высокой распространенности АГ, среди лиц пожилого и престарелого возрастов, это заболевание долго рассматривалось, как некое доброкачественное возрастное изменение, активное лечение которого могло ухудшить самочувствие из-за чрезмерного снижения АД. Опасались также большего, чем в молодом возрасте, числа побочных эффектов от лекарственной терапии [16]. Однако к началу 90-х годов прошлого века было показано, что регулярная длительная антигипертензивная терапия (АГТ) достоверно снижает риск развития основных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) АГ – МИ,



Примечание: 561 человек в возрасте 84–102 лет (в среднем 88 лет).

Рис. 1 АД и выживаемость у лиц > 80 лет [20].

инфаркта миокарда (ИМ) и сердечно-сосудистой смертности.

Анализ рандомизированных, клинических исследований: Syst-Eur (Systolic hypertension – Europe), SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), STOP-Hypertension 2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension – 2), STONE (Shanghai Trial Of Nifedipine in the Elderly) и более ранних – MRC (Medical Research Council study), EWPNU (European Working Party on High blood pressure in the Elderly trial), ANBP (Australian National Blood Pressure study) с участием > 12 тыс. пожилых больных, показал, что активное снижение АД сопровождалось снижением сердечно-сосудистой смертности на 23 %, случаев ИБС – на 19 %, СН – на 48 %, частоты МИ – на 34 % [12].

Таким образом, до настоящего времени имелись веские доказательства в пользу целесообразности регулярного медикаментозного лечения АГ у пожилых больных до 80-летнего возраста, основанные на результатах многочисленных, контролируемых, клинических исследований.

О необходимости активной АГТ у пациентов > 80 лет единого мнения не было [14,15,19]. В нескольких исследованиях было отмечено повышение летальности среди очень пожилых лиц с более низким АД (рисунок 1, таблица 1).

Одновременно результаты мета-анализа (таблица 2) указывают на возможный позитивный эффект АГТ у лиц > 80 лет.

Исследование EWPNE показало, что сердечно-сосудистая летальность при активном лечении у лиц > 80 лет снизилась в меньшей степени по сравнению с более молодыми пациентами, однако, число больных было сравнительно невелико. Та же закономерность была обнаружена и в исследованиях STOP (снижение эффекта АГТ зафиксировано с возраста > 73 лет) [5] и Syst-Eur.

Прямо противоположный результат был получен в исследовании SHEP [13]. Мета-анализ исследований SHEP, STOP-Hypertension, Coore and Warrender, EWPNE, CASTEL (Cardiovascular Study in the Elderly), Syst-Eur, в которых участвова-

Таблица 1

5-летняя смертность у лиц ≥ 85 лет в зависимости от уровня САД

САД	5-летняя смертность (%) TAMPERE, Finland (N=361)	LEYDEN, The Netherlands * (N=835)	EPES ** (N=1088)
< 120 мм рт.ст.	95	85	67
130 мм рт.ст.	...	...	...
120 – 139 мм рт.ст.	86	75	...
140 – 159 мм рт.ст.	71	61	58
160 – 179 мм рт.ст.	60	64	...
180 – 199 мм рт.ст.	61	69	49
> 200 мм рт.ст.	56	59	...

Примечание: EPES – Определенные популяции для эпидемиологических исследований пожилых; * – САД интервалы – 90–120 мм рт.ст., 125–140 мм рт.ст., 145–160 мм рт.ст., 165–180 мм рт.ст., 185–200 мм рт.ст., > 200 мм рт.ст.; ** – только мужчины.

Таблица 2

Лечение АГ у лиц > 80 лет [21].

- Мета-анализ данных по 1670 пациентам старше 80 лет, участвовавших в 4 двойных слепых и 3 простых слепых исследованиях, выявил при активном лечении снижение риска развития
- инсульта на 33%
- сердечной недостаточности на 39%
- серьезных сердечно-сосудистых осложнений на 22%
- кардиальных осложнений на 22%
- при недостоверном (на 6%) увеличении общей смертности

ли 1670 больных > 80 лет, продемонстрировал, что у этой категории больных АГТ привела к снижению частоты МИ на 34 %, ССО – на 22 %, СН – на 39 %, однако не было достигнуто существенного снижения общей смертности (ОС).

Во всех исследованиях АГТ у лиц очень пожилого возраста достоверно снижает частоту МИ, СН, сердечно-сосудистых событий, однако при этом ОС возрастает, например, по данным SHEP на 6 %. Причины этого остаются неясными. Предполагают, что исходно высокий риск смертности от злокачественных новообразований и других тяжелых заболеваний, характерных для пожилых и престарелых лиц превышает степень снижения риска смертности от сердечно-сосудистых патологии, или что у престарелых пациентов для обеспечения адекватной перфузии жизненно важных органов требуется более высокий уровень АД [3]. “Противники” активной АГТ у лиц > 80 лет приводят данные о более частых нежелательных эффектах лечения у этой группы пациентов: падения, переломы, ортостатическая гипотензия, снижение перфузии головного мозга, снижение когнитивных функций [18].

С другой стороны, исследование SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) с участием

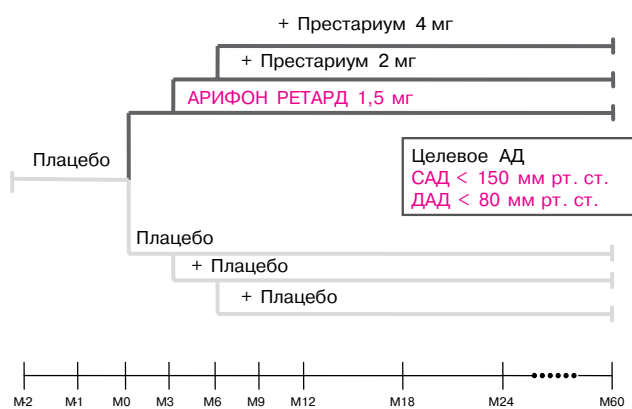


Рис. 2 Дизайн исследования.

пациентов в возрасте < 89 лет, показало, что пациенты из группы с более низким АД имели меньше нефатальных инсультов [8].

В пилотном, двойном, плацебо-контролируемом исследовании HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), оценивавшим эффективность лечения АГ у пациентов > 80 лет (лизиноприл/бендрофлу-метиазид/плацебо), снижение АД сопровождалось значительным уменьшением частоты МИ, в то время, как ОС недостоверно возрастала.

Проведение повторного мета-анализа с включением данных HYVET-PILOT не привело к существенному изменению полученных ранее результатов по влиянию АГТ на ОС и ССО.

Таким образом, результаты контролируемых, клинических исследований не дают однозначного ответа о целесообразности активной АГТ у лиц > 80 лет. При этом необходимо отметить, что в них было включено небольшое количество престарелых пациентов; общее количество участников > 80 лет

Таблица 3
Основные характеристики пациентов [22]

	Мужчины	Женщины	Всего (+ SD)
N (%)	1475 (40%)	2254 (60%)	3729
Средний возраст	83,4	83,7	83,5
АД сидя (мм рт.ст.)	172/91	174/91	173/91
Ортостатическая гипотензия	8,4 %	8,4 %	8,4 %
ЧСС	74,0	74,8	74,5
Инсульт в анамнезе	9,0%	5,4%	6,8%
Инфаркт в анамнезе	4,5%	2,4%	3,2%
Диабет	6,4%	6,7%	6,6%

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений.

во всех плацебо-контролируемых исследованиях составило < 2 тыс. человек, что не является репрезентативным [1].

В связи с обнаруженными противоречиями [12,14] было начато и в этом году завершено двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование HYVET (рисунок 2). Цель его – оценить эффект АГТ индапамидом (Арифоном® ретард, Лаборатории Сервье, Франция) 1,5 мг/сут. с возможным добавлением ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла 2–4 мг/сут. или плацебо на развитие МИ и других ССО у больных АГ в возрасте > 80 лет [4]. В качестве первичной точки было заявлено различие в частоте развития МИ (фатальных и нефатальных); вторичных точек – различия в ОС, сердечно-сосудистой смертности, смертности от инсультов и частоте переломов.

Выбор Арифона® ретард для принципиально важного исследования HYVET не случаен.

Таблица 4

HYVET Trial: влияние на конечные точки

Конечная точка	События на 1000 пациенто-лет		ОР (95% ДИ)	p
	Арифон ретард	Плацебо		
	No, (%)			
Фат/нефат, инсульт	12,4 (51)	17,7 (69)	0,70 (0,49-1,01)	0,06
Фат, инсульт	6,5 (27)	10,7 (42)	0,61 (0,38-0,99)	0,046
ОС	47,2 (196)	59,6 (235)	0,79 (0,65-0,95)	0,02
Некардиальная смер-ть	23,4 (97)	28,9 (114)	0,81 (0,62-1,06)	0,12
СС смертность	23,9 (99)	30,7 (121)	0,77 (0,60-1,01)	0,06

Примечание: 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал; ОР – относительный риск.

Таблица 5

HYVET Trial: влияние на конечные точки

Конечная точка	События на 1000 пациенто-лет		ОР (95% ДИ)	p
	Арифон ретард	Плацебо		
	No, (%)			
Смерть от ИБС	6,0 (25)	8,4 (33)	0,71 (0,42-1,19)	0,19
Смерть от ХСН	1,5 (6)	3,0 (12)	0,48 (0,18-1,28)	0,14
Фат/нефат, ИМ	2,2 (9)	3,1 (12)	0,72 (0,30-1,70)	0,45
Фат/нефат, СН	5,3 (22)	14,8 (57)	0,36 (0,22-0,58)	<0,001
Фат/нефат, СС соб-е	33,7 (138)	50,6 (193)	0,66 (0,53-0,82)	<0,001

Примечание: ОР – относительный риск; 95%ДИ – 95% доверительный интервал.

Несомненно, что с позиций доказательной медицины для лечения АГ у лиц пожилого возраста диуретики выглядят наиболее предпочтительно. В настоящее время существует вполне обоснованное опасение, что классические тиазидные диуретики негативно влияют на метаболизм липидов и углеводов, а также на КЖ больных. Снижение концентрационной, сохраняющей электролиты и ацидифицирующей способностей почек, уменьшение объема циркулирующей крови, снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ведет к тому, что пациенты пожилого и престарелого возрастов наиболее чувствительны к приему диуретиков. У них легко возникают, тяжелее переносятся и труднее корригируются водно-электролитные нарушения, в частности гипонатриемия и дегидратация. Снижение функции мембранных насосов, а также количественно и качественно неполноценное питание, изменения в почках и пищеварительном тракте способствуют развитию дефицита калия при применении диуретиков у пожилых больных. При этом у них легко возникают нарушения сердечного ритма и резко выражено ощущение физической слабости. При назначении диуретиков, особенно петлевых, у пожилых больных легко возникает дефицит магния.

Следует также учитывать, что при лечении тиазидными диуретиками у пожилых легче и чаще развиваются нарушения липидного, углеводного, пуринового, белкового и других видов метаболизма [11]. Вот почему в исследовании HYVET был использован индапамид ретард — диуретик со свойствами антагониста кальция, обладающий минимумом побочных эффектов, но большой доказательной базой и подтвержденной эффективностью при лечении “проблемных” больных АГ. Индапамид ретард обладает выраженной кардио-, ангио- и нефропротекцией [7,10]. Фактически индапамид ретард является первым и единственным диуретиком, специально предназначенным для лечения АГ с учетом ассоциированных с ней ФР.

Также индапамид ретард по своей антигипертензивной активности превосходит другие препараты, применяемые для лечения изолированной систолической АГ у лиц пожилого возраста [2,9].

В исследование были включены 3729 пациентов. Их характеристика представлена в таблице 3. При втором промежуточном анализе в июле 2007 было выявлено достоверное снижение ОС и МИ в группе активного лечения; исследование было остановлено досрочно. В таблицах 4 и 5 представлены основные результаты исследования.

Активная терапия Арифоном® ретард больных АГ в возрасте > 80 лет привела к достоверному снижению смертельных и несмертельных МИ на 30 %, смертельной и несмертельной СН — на 64 %, смертельных МИ — на 39 %, ОС — на 21 % и выраженной тенденции к снижению сердечно-сосудистой и некардиальной смертности, смертности от ИБС, хронической СН.

Какие рекомендации можно дать практическому врачу на основании результатов, полученных в исследовании HYVET?

Во-первых, отказаться от “созерцательной” позиции при ведении пациентов с АГ в возрасте > 80 лет и начать их лечить Арифоном® ретард, что позволит продлить им жизнь.

Во-вторых, еще раз осознать существенные различия между классическими тиазидными диуретиками, продемонстрировавшими отрицательное влияние на сердечно-сосудистую смертность и индапамидом ретард, который ее снижал в той группе пациентов, в которой добиться этого чрезвычайно сложно.

В настоящее время с большим интересом ожидаются публикации по субисследованиям HYVET (когнитивные нарушения, сосудистая жесткость, данные суточного мониторирования АД), но сама программа наблюдения за этой группой пациентов продолжается, т. к. все пациенты (в т.ч. и получавшие ранее плацебо) переведены на терапию Арифоном® ретард, которая будет продолжаться 1 год.

Литература

1. Amery A. Efficacy of antihypertensive drug treatment according to age, sex, blood pressure and previous cardiovascular disease in patients over the age of 60. *Lancet* 1986; 589–92.
2. Baguet JP, Robitail S, Boyer L, et al. A Meta-Analytical Approach to the Efficacy of Antihypertensive Drugs in Reducing Blood Pressure. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5(2): 131–40.
3. Boshuizen HC, Izaks GJ, van Buuren S, Ligthart GJ. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older: community based study. *BMJ* 1998; 316:1780–4.
4. Bulpitt C. The Hypertension in the very Elderly Trial (HYVET). Rational, methodology and comparison with previous trials. *Drugs Aging* 1994; 5: 171–83.
5. Dahlöf B, Lindholm L, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281–5.
6. Fletcher A. Epidemiology of Hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1994; 12(Suppl. 6): 2.
7. Gosse P, Sheridan DJ, 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 Hypertens* 2000; 18: 1465–75.
8. Hansson L. Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Blood pressure* 1999; 8: 177–83.
9. London G, Asmar R, Schmieder R, Calvo C. Antihypertensive efficacy of Indapamide SR vs candesartan and amlodipine in hypertensive patients in isolated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004; 17: 183A.
10. Marre M, Fernandez M, Puig J. Indapamide SR is efficient as enalapril in reducing microalbuminuria in type 2 diabetic hypertensive patients. *J Hypertens* 2002; 20(Suppl.4): S163.

11. Psaty BM. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. JAMA 1997; 277: 739–45.
12. Sander GE. High Blood Pressure in the Geriatric Population: treatment consideration. Am J Geriatr Cardiol 2002; 11(3): 223–32.
13. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. JAMA 1991; 265: 3255–64.
14. Staessen J, Gasthuisberg C. Blood pressure in very old subjects: a dilemma for the clinical. Eur Heart J 1998; 19: 1743–4.
15. Карпов Ю.А. Лечение артериальной гипертензии у пожилых: мифический риск и доказанная помощь. Клин фармакол тер 1995; 3: 34–6.
16. Карпов Ю.А. Особенности лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых больных. Е.В. Сорокин. РМЖ 2003; 11(19): 1072–6.
17. Кобалава Ж.Д. Систолическое давление — ключевой показатель диагностики, контроля и прогнозирования риска артериальной гипертензии. Возможности блокады рецепторов ангиотензина II. Клин фармакол тер 2000; 12–8.
18. Комисаренко И.А. Целесообразность медикаментозной терапии и приверженность к лечению пожилых пациентов с артериальной гипертензией. Клин геронт 2002; 9: 38–41.
19. Мартынов А.И. Артериальная гипертензия у лиц пожилого и старческого возраста (по материалам IX Европейской конференции по артериальной гипертензии. Клин геронт 2002; 1: 74–9.
20. Mattila K, Haavisto M, Rajala S, Heikinheimo R. Blood pressure and five year survival in the very old. Br Med J 1988; 296(6626): 887–9.
21. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. INDANA Group. Lancet 1999; 353(9155): 793–6.
22. Beckett N. Progress report of HYVET. J Hypertens 2007; 25(Supp 2): S233.

Поступила 22/05–2008