

# ПОЖИЛОЙ ПАЦИЕНТ С АРТЕРИАЛЬНОЙ КАК ПРОЖИТЬ ДОЛЬШЕ И ЛУЧШЕ?

8 октября 2008 г. в рамках Всероссийского конгресса кардиологов прошел симпозиум фармацевтической компании «Сервье», на котором была представлена главная новость всех последних международных конгрессов – результаты двойного слепого рандомизированного плацебо контролируемого исследования HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial). Это первое крупное исследование, посвященное изучению влияния антигипертензивной терапии на заболеваемость и смертность при артериальной гипертензии у лиц старше 80 лет. В этом концептуальном исследовании впервые убедительно доказана возможность увеличения продолжительности жизни у людей преклонного возраста – лечение диуретиком Арифон® ретард достоверно снизило риск мозговых инсультов и (grandis!) общую смертность.



## ЛЕЧИТЬ ИЛИ НЕ ЛЕЧИТЬ – ВОТ В ЧЕМ ВОПРОС

Если попытаться охарактеризовать актуальность проблемы артериальной гипертензии и состояние здоровья у лиц старше 80 лет, то прежде всего мы должны принять во внимание, что эта группа населения наиболее быстро растущая и за последние 20 лет характеризуется стабильными и очень высокими показателями заболеваемости и смертности.

Почему звучит вопрос – лечить или не лечить? Потому что эпидемиологические данные о связи систолического и диастолического давления

с сердечно-сосудистым прогнозом в этой возрастной группе весьма противоречивы, и для того, чтобы говорить более определенно, нужны данные специальных исследований. Всю неопределенность по проблеме лечения пожилых лучше всего отражают соответствующие разделы международных рекомендаций по артериальной гипертензии. Американские эксперты отмечают, что ввиду ошибочного восприятия АГ у пожилых как «хрупкой», имеет место неадекватный выбор дозы препаратов и неудовлетворительный контроль АД.

В Рекомендациях Британских экспертов отмечается, что пациенты старше 80 лет мало представлены в клинических исследованиях. Те врачи, которые имеют опыт участия в клинических исследованиях, знают, что именно этот возраст является точкой, ограничивающей включение в исследование. В то же время в британских рекомендациях звучит формулировка, что разумно предположить, что антигипертензивная терапия может быть полезна для снижения инсультов.

В руководстве Европейского общества по гипертензии отмечено, что при гипертензии, выявленной

в возрасте старше 80 лет, польза снижения давления не установлена и нет четких рекомендаций по антигипертензивной терапии.

Моя задача – показать, какие эпидемиологические данные стоят за этой неопределенностью. И особенно это касается тех людей, у которых гипертензия развилась в возрасте 80 лет и старше – поскольку именно эта группа самая проблемная.

Естественная возрастная динамика артериального давления – это повышение систолического давления и снижение диастолического, что ведет к резкому увеличению пульсового давления. Появился новый фактор риска – диастолическое давление 60 мм рт. ст. и менее, и 70 мм рт. ст. как предельный рубеж его снижения при назначении антигипертензивной терапии.

Нам хорошо известны механизмы изменения артериального давления с возрастом. Прежде всего это прогрессирующее поражение магистральных сосудов с нарастающей ригидностью аорты и снижением эластичности крупных артерий. Прогрессирующий рост систолического и снижение диастолического давления приводят к тому, что доминирующим фенотипом арте-




**Ж.Д. Кобалава**, д.м.н., профессор, РУДН, Москва

# ГИПЕРТОНИЕЙ: ОТВЕТ ДАЕТ ИССЛЕДОВАНИЕ HYPVET

риальной гипертензии становится изолированная систолическая. Очень важно, когда мы говорим о популяции, в которой проведено исследование, оценить, насколько она воспроизводит общую популяционную картину. В возрастной группе лиц старше 80 лет артериальная гипертензия в 95% случаев представлена изолированной систолической артериальной гипертензией. Повышение пульсового давления является фактором риска. Это подтверждает общая достоверная прямая зависимость летальных исходов, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда от уровня пульсового давления. Каковы задачи ведения этой группы пациентов? Предотвращение связанных с возрастом заболеваний. Никогда не рано, никогда не поздно предпринять для этого усилия. Недавно состоялся консенсус по вопросу, можно ли снижать повышенное давление у пожилых пациентов и как это отражается на состоянии когнитивных функций: да, можно, влияние благоприятное. В семилетнем проспективном скандинавском исследовании сравнивали три группы пациентов: тех, у которых болезнь Альцгеймера или сосудистая деменция развилась в возрасте старше 79 лет; и тех, у кого этих заболеваний не возникло. Наибольшее снижение давления в конечном отрезке имелось как раз у пациентов с выраженными когнитивными нарушениями. Но несколько десятилетий назад именно больные с выраженными когнитивными нарушениями имели более высокие цифры систолического и диастолического артериального давления. Трудно лечить этих больных, поскольку у них имеется большой букет сопутствующих заболеваний – каждый 4-й пациент после 80 лет имеет более 6 сопутствующих заболеваний. И это отражается на частоте назначения неантигипертензивных препаратов. Сегодня мы имеем две эпидемии XXI века в кардиологии: сердечная недостаточность и мерцательная

аритмия. Проблема сердечной недостаточности является оборотной стороной наших успехов. 91% – такова распространенность сердечной недостаточности в этой возрастной группе. Многие исследования показали, что артериальное давление у очень пожилых связано с выживаемостью обратной зависимостью. То есть эти данные свидетельствуют о том, что чем выше диастолическое давление, тем выше выживаемость пациентов. Результаты аналогичного, но более крупного исследования (почти 13000 пациентов и 6 лет наблюдения) свидетельствуют о том, что высокое диастолическое давление – это, казалось бы, фактор, продлевающий жизнь у людей старше 85 лет. Известна прямая взаимосвязь уровня систолического АД и смертности от инсульта. И даже эта связь становится менее тесной с возрастом. Возрастные изменения касаются всех органов и систем – это снижение чувствительности рецепторов, нарушение толерантности к глюкозе, нарушение чувствительности адренорецепторов, поражение органов мишеней у этих больных. Для пожилого возраста характерны выраженные изменения белого вещества мозга, с которым связывают нарушение когнитивной функции, и признаки поражения почек. Кроме этого, есть две клинические проблемы, в связи с которыми так трудно лечить этих больных – это псевдогипертензия и ортостатическая гипотония, частота которой приближается к 17% в возрасте 70-74 лет. Псевдогипертензия – это завышение измеренного артериального давления вследствие несжимаемости плечевой артерии, и в этой группе больных ее частота составляет 26%. Все указанные факторы говорят о высоком потенциальном риске нежелательных явлений при назначении препаратов, снижающих давление. Приведены исследования по лечению артериальной гипертензии у пожилых, среди которых лишь пилотное исследование HYPVET

включало пациентов только старше 80 лет, в остальных исследованиях эта возрастная категория представлена лишь небольшими группами. Вы видите, что использовались препараты новой генерации, а также хлорталидон, другие диуретики, атенолол и другие бета-блокаторы, анаприлин. Польза лечения была совсем не очевидна – в 2 исследованиях частота инсульта не снижалась. В исследовании Syst-Eur в группе старше 80 лет общая летальность имела противоположную тенденцию: если в более молодых группах отчетливо видно ее снижение, то в группе старше 80 лет вероятность летального исхода при назначении терапии увеличивается на 10%. Таким образом, складывалось впечатление, что 80 лет – это такая переломная точка, которая меняет закономерность развития событий. В проведенном пилотном исследовании HYPVET было получено в обеих группах снижение инсультов на 39% и 66%, однако при этом летальность повысилась на 30% и было получено повышение сердечно-сосудистой смертности на 14%. Мета-анализ INDANA очень информативен, поскольку основан на индивидуальных данных пациента. Не общие, а индивидуальные инсульты снижаются, сердечно-сосудистые события снижаются, сердечная недостаточность снижается, а вот общая смертность достоверно повышается, и безусловно, данная тенденция совсем не радовала в данном исследовании. Суммируя все вышесказанное, именно поэтому мы говорим об исследовании HYPVET как о концептуальном исследовании, которых не очень много среди исследований по артериальной гипертензии. С учетом преобладания изолированной систолической гипертензии, будет ли снижение давления безопасно в этой группе? Не будет ли проблем с коронарной системой? Будет ли лечение это экономически выгодным? Именно эти важные вопросы были положены в основу этого исследования. 





**М.Г. Глезер,**  
д.м.н., профессор ММА им. И.М. Сеченова

Исследование HYVET – первое исследование по оценке возможности и целесообразности лечения пациентов старше 80 лет. Это международное исследование завершилось досрочно по этическим соображениям, в связи со значительным и достоверным снижением числа инсультов и смертности среди лиц, получавших антигипертензивную терапию.

Итак, в это исследование были включены люди 80 лет и старше на момент рандомизации, которые имели САД в положении сидя 160-199 мм рт. ст. и ДАД сидя меньше 109 мм рт. ст. Не включались в исследование пациенты с САД ниже 140 мм рт. ст. и инсультами в предшествующие 6 месяцев.

Каков был дизайн исследования? Определенное время больные принимали плацебо, затем их разделяли на две группы. Первая группа продолжала принимать и лечиться плацебо, поскольку на тот момент необходимость активной гипертензивной терапии в таком возрасте была одним из спорных вопросов медицины. Вторая группа больных начинала лечиться препаратом Арифон® ретард (с возможностью добавления периндоприла через три месяца 2-4 мг при необходимости, для достижения целевых цифр).

В качестве первичной точки оцени-

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

вали все случаи инсульта фатальные и нефатальные. Вторичными точками были: общая смертность, смертность от инсульта, сердечно-сосудистая, сердечная смертность, сердечная недостаточность. 3845 пациентов были рандомизированы на практически равные группы. Средняя продолжительность наблюдения составила 2 года. В странах Восточной Европы было включено более 50% всех больных, принявших участие в исследовании HYVET. Из них в России в 18 Центрах в это исследование было включено 235 пациентов. Поэтому результаты, полученные в исследовании, полностью могут быть перенесены на российскую популяцию больных.

Какова была клиническая характеристика пациентов? Первое, на что хочу обратить внимание, – 60% больных составили женщины, средний возраст которых 84 года, что соответствует общеклиническим данным.

В 2005 г. был проведен первый промежуточный анализ. На его основании было рекомендовано продолжить наблюдение за больными. При проведении второго

промежуточного анализа в июле 2007 г. были получены данные о достоверном и значительном снижении общей смертности и инсультов в группе активного лечения. Поэтому, по этическим соображениям, исследование было остановлено досрочно, и всем пациентам было рекомендовано продолжить лечение Арифоном® ретард. В марте 2008 г. на конгрессе Американской коллегии кардиологов были доложены первые результаты исследования.

Первый результат исследования HYVET – это выраженность снижения артериального давления. Снижение в группе активной терапии примерно в 2 раза превышало выраженность снижения давления в группе плацебо. В группе активной терапии почти 50% пациентов достигли целевых значений артериального давления.

Основной и очень важный результат, полученный в этом исследовании, – снижение частоты инсультов (фатальные инсульты снижались почти на 40%). Кроме этого, была выявлена очень высокая активность комбинированной терапии Арифон® ретард плюс перин-



# ИССЛЕДОВАНИЯ HUVET

доприл в отношении снижения частоты развития сердечной недостаточности – на 60%.

Но самым важным результатом является полученное впервые в этой популяции высокое достоверное снижение смертности от любых причин на 21%. Здесь мы видим четкое доказательство того, что правильно проводимая антигипертензивная терапия позволяет продлить жизнь больным. И хотя в качестве первичной конечной точки был выбран инсульт, согласитесь, что снижение общей смертности – это намного более важный показатель.

Лечение, основанное на Арифон® ретард, обеспечивало выраженное снижение сердечно-сосудистых событий, как у мужчин, так и у женщин. А показатель общей смертности у женщин снижался даже лучше, чем у мужчин. Это тоже редкий показатель, потому что ни в одном исследовании (ни на классических диуретиках, ни на ингибиторах АПФ) не была показана возможность снижения общей смертности у женщин. Результаты исследований, проведенных ранее, демонстрировали,




что в группе пациентов старше 80 лет при назначении антигипертензивной терапии можно снизить риск инсультов, но при этом наблюдалась тенденция к увеличению смертности. Именно поэтому в исследовании HUVET стало возможным и этически обоснованным назначение в одной из ветвей плацебо. В исследовании HUVET проведенный дополнительный анализ показал, что применение препарата Арифон® ретард привело к достоверному уменьшению и сердечно-сосудистых событий, и общей смертности у лиц в возрасте от 80 до 85 лет и старше, а также у лиц, имевших и не имевших сердечно-сосудистые заболевания.

В исследовании HUVET мы наблюдаем очень редкий случай, когда активная терапия дала меньшую частоту побочных эффектов, чем плацебо. Конечно, когда мы применяем тиазидоподобные диуретики, нас в первую очередь волнуют биохимические параметры. Обращаю ваше внимание, что та терапия, которая проводилась Арифон® ретард, и в некоторых случаях в

комбинации с периндоприлом – была абсолютно индифферентна по отношению к биохимическим параметрам. Совсем недавно были представлены результаты, полученные в исследовании HUVET, относительно динамики когнитивных нарушений у пациентов, которые показали, что проведение антигипертензивной терапии полезно с этой точки зрения.

Частота случаев деменции среди лиц пожилого возраста в группе активной терапии была ниже на 14%. На мой взгляд, это очень важные параметры.

В заключение хотелось бы отметить, что тот вид терапии, который предложен для лиц старших возрастных групп, это базовая терапия Арифон® ретард плюс при необходимости достижения целевых значений – периндоприл, может предотвратить смертность среди 40% пациентов, один инсульт – среди 94% пациентов, и для каждого миллиона пациентов – это означает спасение 25 тысяч жизней. Таковы основные результаты исследования HUVET, доступные в настоящее время. 





# HYVET:


## ВЛИЯНИЕ НА РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ АГ



**С.А. Бойцов**, д.м.н., профессор,  
Российский кардиологический научно-производственный  
комплекс Росздрави

Артериальная гипертония – функция возраста. Больше всего среди гипертоников людей, у которых артериальная гипертония развилась в возрастном диапазоне от 55 до 80 лет, а непосредственно старше 80 лет гипертония развивается не более чем у 10% пациентов. У таких пациентов в первую очередь обращает на себя внимание снижение диастолического давления при повышении систолического артериального давления, вследствие этого наблюдается повышение пульсового артериального давления. Увеличение пульсового артериального давления по современным представлениям – это один из самых значимых механизмов формирования артериальной гипертонии, особенно развивающейся в пожилом возрасте. Кроме того, очень большое значение для развития гипертонии у пожилых имеет снижение эффективности функции почек. Метаболический фон, который чаще всего уже реализован в атеросклероз, в сахарный диабет – все это может иметь

определенное патофизиологическое значение. Особенность гипертонии у лиц старше 80 лет – неадекватность влияния на величину пульсового артериального давления и более того – возможность даже его увеличения на фоне, казалось бы, эффективно проводимой антигипертензивной терапии. Какие требования должны предъявляться к выбору препарата? Желательно, чтобы препараты обладали способностью снижать плотность сосудов, причем как эластических, так и смешанного типа. Диуретики должны быть мягкими, назначаться в дозах, не вызывающих бурную реакцию. Это должны быть препараты, которые позволяют снижать преимущественно систолическое артериальное давление, в меньшей степени влияя на диастолическое, препараты, имеющие доказательную базу в отношении вероятности уменьшения количества инсультов, не провоцирующие развитие когнитивной дисфункции, способные не увеличивать количество несердечно-сосудистых осложнений и смертей. Терапия во всех случаях должна быть комбинированная, начинать необходимо с малых доз, медленно, но стремиться к достижению целевого уровня артериального давления. Каким образом результаты исследования HYVET повлияли на состояние наших рекомендаций? Как сказано в новых рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2008 года, у лиц старше 80 лет антигипертензивная терапия Арифон<sup>®</sup> ретард достоверно уменьшает общую смертность и риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому у больных артериальной гипертонией в возрасте 80 лет и старше необходимость проведения эффективной антигипертензивной терапии не вызывает сомнения. До получения результатов исследования HYVET не было данных, что ле-

чение гипертонии у самых пожилых может быть не только эффективным, но самое главное безопасным. Популяция самых пожилых больных с артериальной гипертонией, как правило, не получает лечения или получает неадекватную терапию, при этом имеет очень высокий риск развития инсульта, а также сердечно-сосудистых осложнений в целом. Результаты исследования HYVET показали: снижение давления у самых пожилых эффективно и безопасно, если оно основано на лечебной стратегии, избранной в этом исследовании. Основой этой стратегии является терапия препаратом Арифон<sup>®</sup> ретард и при необходимости в комбинации с периндоприлом. Вот те цифры, которые были достигнуты в исследовании HYVET – снижение САД до 143,5 на 77,9 мм рт. ст. Это безопасное значение. Снижение уровня артериального давления до этих значений эффективно в плане предотвращения сердечно-сосудистой и общей смертности. Есть ли необходимость и смысл снижать артериальное давление дальше, пока неизвестно. Это еще вопрос, может быть, следующего уровня. Сейчас нам понятно, что снижать давление ниже 150 на 80 можно и нужно. 



# ЗНАЧЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ НУVET В ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Лечить или не лечить? Действительно, это проблема, ведь пожилой больной, как пламя свечи, которое легко задуть, если быть неаккуратным, если быть неосторожным. Только взвешенная, разумная и правильная тактика, подтвержденная фактами, исследованиями дает нам право говорить: «Да, мы должны. Да, мы имеем право».

Количество людей, страдающих гипертонией, на планете велико – это каждый третий. И эта статистика во многом, скажем так, недооценивающая ситуацию. Да, население на планете стареет. И любой возраст нуждается во внимательном взгляде, тем более в медицинской оценке при подходе к нему. Мы прекрасно знаем, что возраст и артериальная гипертония – это основные факторы риска развития инсульта.

Для России исследование НУVET имеет принципиальное значение, поскольку большое число пациентов в этом исследовании были набраны в российских центрах. Если говорить о препарате, который был выбран для данного исследования – это Арифон® ретард, представляющий собой микрогранулы активного вещества,

распределенные в специально созданной матрице. Эта уникальная структура таблетки позволяет гранулам постепенно растворяться в течение 24 часов, и благодаря этому эффективно контролировать артериальное давление в течение суток при однократном приеме. Нередко больные говорят: «Какое это мочегонное?! Я не почувствовал, что у меня стало больше выделяться мочи». Да потому, что механизм действия препарата принципиально отличается от других диуретиков. Арифон® ретард действует на уровне сосудистой стенки, блокируя избыточное поступление кальция в гладкомышечные клетки, таким образом, способствуя вазорелаксации, и снижая периферическое сопротивление. Конечно, выбор препарата для исследования НУVET не был случайным. Арифон® ретард намного в большей степени влиял именно на снижение систолического артериального давления при сохранении адекватного диастолического. Арифон® ретард обладает нейтральностью в отношении электролитных и метаболических нарушений. Наш собственный опыт это доказывает, причем мы работали с группой очень сложных больных. Этот препарат имеет благоприятный профиль безопасности и переносимости и обеспечивает эффективный контроль артериального давления благодаря своей уникальной структуре в течение суток.

В чем новизна этого исследования? Это первое исследование, которое показало, что снижение артериального давления у лиц старше 80 лет может уменьшать общую смертность на 1/5 и сердечно-сосудистые события – на 1/3. Это очень важный момент. Не менее важно, что это первое исследование, которое предложило режим антигипертензивной



**В.И. Подзолков,**  
д.м.н., профессор, ММА им. И.М. Сеченова

терапии пациентов старше 80 лет. Препаратом выбора стал Арифон® ретард. Обратите внимание на то, что в результате данного исследования можно четко отметить снижение как систолического (в большей степени), так и в меньшей степени диастолического артериального давления. У этого препарата очень хорошая переносимость.

Итак, оправдаются ли ожидания этого исследования? Исследование НУVET показывает, что действительно больных гипертонией очень пожилого возраста необходимо лечить. Иначе говоря – не прекращать терапию, продолжать ее. Целевые цифры здесь не 140 и 90, к которым мы привыкли. Это не цель в этой возрастной группе. Систолическое давление – целевой точкой является 150 мм рт. ст., нижняя отметка пока не стоит, а диастолическое – 80 мм рт. ст. И вот тут нужно быть очень аккуратным и осторожным и главное – достигать своей цели. 