

Исследование HYVET – важнейшее клиническое исследование 2008 г в рейтинге Общества Клинических Исследований и Американской Ассоциации Сердца

HYVET Study – the most important clinical trial of 2008, as rated by the Society for Clinical Trials and the American Heart Association

4 мая 2009г, Атланта, Джорджия, США

Почетное звание “Клиническое исследование 2008” единогласно присвоено исследованию HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) [1]. Это крупное исследование признано важной вехой современной кардиологии и образцовым по дизайну, проведению и полученным результатам. Доказательство того факта, что эффективная антигипертензивная терапия на основе индапамида контролируемого высвобождения (Арифон® ретард, “Сервье”, Франция) снижает риск инвалидизирующих и фатальных осложнений: инсульта, сердечной недостаточности и деменции, у лиц > 80 лет, изменило современную тактику лечения артериальной гипертензии (АГ) у пациентов преклонного возраста. Это существенно, поскольку численность данной категории людей в современном мире непрерывно растет, и, согласно демографическим прогнозам, к 2050г она утроится [2].

Руководитель исследования HYVET, профессор *Christopher Bulpitt* из лондонского *Imperial College*, сказал: “Я очень признателен всем, кто прямо или косвенно участвовал в этом исследовании. Его результат является плодом коллективных усилий. Мы несомненно доказали пользу лечения людей в возрасте 80 лет и старше”.

Повышение систолического артериального давления (САД) является естественным спутником процесса старения. Почти все люди > 80 лет имеют систолическую АГ – САД ≥ 160 мм рт.ст. До исследования HYVET не было четких доказательств пользы снижения АД у престарелых больных АГ, поскольку их обычно не включают в клинические исследования.

В проекте HYVET 3845 пациентов с АГ в возрасте ≥ 80 лет после рандомизации на 2 группы получали плацебо или диуретик Арифон® ретард в дозе 1,5 мг/сут. При необходимости к лечению добавляли ингибитор ангиотензин-превращающего фермента периндоприл в дозе 2-4 мг/сут. Арифон® ретард был выбран в качестве активного препарата, поскольку он уже доказал свою антигипертензив-

ную эффективность в ходе длительного лечения, особенно в отношении САД [3]. В июле 2007г по рекомендации независимого Комитета по мониторингу результатов исследование HYVET было прекращено досрочно, т. к. в группе активного лечения выявили достоверное снижение риска мозговых инсультов (МИ) и общей смертности (ОС) по сравнению с группой плацебо. После полной обработки данных оказалось, что активное лечение достоверно снижает ОС на 21% ($p=0,02$), риск фатальных МИ – на 39% ($p=0,05$), суммарный риск сердечной недостаточности (СН) – на 64% ($p<0,001$), суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – на 34% ($p<0,001$) [1]. Дополнительное исследование HYVET-COG (cognitive function assessment) показало, что снижение высокого АД способно ослабить или замедлить развитие деменции [4]. Как отметил один из координаторов HYVET, профессор *Nigel S. Beckett*, “результаты этого исследования заставят пересмотреть существующие принципы лечения. Пациентов в возрасте 80 лет и старше уже следует обследовать и лечить с учетом полученных данных”.

Исследование HYVET было удостоено и других высоких званий, подчеркивающих его исключительную значимость. В январе 2009г Американская Ассоциация Сердца утвердила HYVET среди 10 самых существенных достижений 2008г в области изучения ССЗ и МИ [5]. По словам Президента этой организации *Timothy Gardner* “результаты HYVET доказывают, что эффективная гипотензивная терапия на основе Арифона ретард снижает риск сердечно-сосудистых осложнений у лиц преклонного возраста, – а значит, расширяет круг пациентов с показаниями для регулярной профилактики”.

Исследование HYVET было названо важнейшим исследованием года на медицинском образовательном интернет-портале *Medscape* [6]. Комментируя результаты HYVET, президент Американского Общества по Артериальной Гипертензии, профессор *Henry R. Black* сказал: “Это

исследование заполнило брешь в наших знаниях о лечении гипертонии в преклонном возрасте”.

Наконец, исследование HYVET было названо выдающимся на другом Интернет-ресурсе— *Faculty of 1000 Medicine* [7]. Профессор *Deepak Bhatt* (США) отметил, что “эпохальность HYVET в том, что результаты этого исследования изменят нынешние взгляды на лечение артериальной гипертонии у лиц старше 80 лет. Практикующим врачам следует смелее снижать высокое систолическое давление у пациентов преклонного возраста”.

Исследование HYVET и Арифон® ретард

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании участвовали 3845 пациентов со стойкой систолической АГ (САД > 160 мм рт.ст.) в возрасте ≥ 80 лет. Группе активного лечения назначали Арифон® ретард в дозе 1,5 мг/сут. Для достижения целевого АД 150/80 мм рт.ст. при необходимости дополнительно назначали периндоприл в дозе 2-4 мг/сут.

Тиазидоподобный диуретик Арифон® ретард был выбран в качестве активного препарата, поскольку доказал свою антигипертензивную эффективность, особенно в отношении САД, в ходе длительного лечения [3]. Его постоянный прием не влияет на уровни глюкозы и липидов крови [3,8]. Главным критерием эффективности лечения была частота фатальных и нефатальных МИ.

Через 2 года в группе активного лечения Арифоном® ретард средние значения АД были на 15,0/6,1 мм рт.ст. ниже, чем в группе плацебо. Анализ эффективности в зависимости от назначенного лечения показал, что прием Арифона® ретард сопровождался:

- снижением ОС на 21% ($p=0,019$);
- снижением смертности от МИ на 39% ($p=0,046$);
- снижением суммарного риска МИ на 30% ($p=0,055$);
- снижением риска развития СН на 64% ($p<0,001$);
- снижением суммарного риска ССО: ИМ, МИ, СН на 34% ($p<0,001$).

Литература

1. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-98.
2. United Nations. World population ageing 1950-2050. IV. Demographic profile of the older population. Available from <http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/pdf/90chapteriv.pdf>.
3. Leonetti G, Emeriau J-P, Knauf H, et al. Evaluation of long-term efficacy and acceptability of indapamide SR in elderly hypertensive patients. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 37-46.
4. Peters R, Beckett N, Forette F, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2008; 7: 683-9.
5. American Heart Association. News release. Top research advances include studies that influence medical care, apply science to ‘real world’ communities. January 21, 2009. Available from <http://americanheart.mediaroom.com/index.php?s=43&item=648>.
6. Medscape Cardiology. This Year’s Awards for the Most Important Trials Go to... HYVET and ACCOMPLISH. March 2, 2009. Available from <http://cme.medscape.com/viewarticle/588818>
7. Faculty of 1000 Medicine. All time Top 10 by F1000 factor. All of Medicine. March 30, 2009. Available from <http://www.f1000medicine.com/top10/classics/>
8. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. *Drugs Safety* 2001; 24: 1155-65.

Согласно расчетам лечение Арифоном® ретард 40 пациентов преклонного возраста позволит предотвратить 1 смертельный исход в течение 2 лет.

В рамках исследования HYVET проведено уникальное сопутствующее исследование HYVET-COG, в котором изучали влияние антигипертензивной терапии на когнитивную функцию и развитие деменции в преклонном возрасте. Перед началом исследования у участников оценивали психический статус экспресс-методом, и затем повторяли этот тест ежегодно. В тех случаях, когда результат тестирования снижался в динамике на >3 балла от исходного уровня или становился < 24 баллов, больных исследовали дополнительно для диагностики деменции. С этой целью им проводили томографию головного мозга, использовали критерии *DSM-IV* и шкалу *Хачински*. Все диагнозы деменции утверждались экспертным советом, члены которого не знали о проводимом лечении.

Исследование HYVET было прекращено до того, как завершилось изучение динамики когнитивной функции. Несмотря на это, в группе активного лечения наметилась тенденция к снижению развития деменции на 14%: относительный риск (ОР) 0,86 при 95% доверительном интервале (ДИ) 0,67–1,09 ($p=0,21$), что было оценено как клинически значимое. После суммирования данных *HYVET-COG* с результатами других рандомизированных исследований, суммарное ОР составило 0,87 (при 95% ДИ 0,76–1,00) в пользу активного лечения. В настоящее время продолжается открытая фаза исследования *HYVET*— что позволит более детально изучить эту проблему.

Подробнее об исследовании HYVET можно узнать на специальном сайте www.hyvet.com, а также на сайте компании Сервье www.servier.com или по адресу Servier International — 35, rue de Verdun — 92284 Suresnes Cedex — France.

Примечание: ДИ— доверительный интервал; ОР— относительный риск.

Поступила 25/05-2009