

Артериальная гипертензия у лиц пожилого возраста старше 80 лет

Айдаргалиева Н.Е.

д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №2 КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова

Артериальная гипертензия (АГ) является лидирующим сердечно-сосудистым заболеванием в Республике Казахстан (РК), как и во всем мире. В настоящее время в РК около 3 миллионов людей страдают АГ, а в различных регионах распространенность АГ составляет 32 - 38% .

При этом:

- только 57% больных знают о своей болезни;
- только 17% из них получают лечение;
- только у 8% терапия является адекватной.

До 50 лет большинство больных с АГ имеют повышенное диастолическое давление. После 50 лет в результате того, что систолическое давление продолжает повышаться, а диастолическое давление имеет тенденцию к снижению, начинает превалировать изолированная систолическая артериальная гипертензия (ИСАГ) (рис.1).

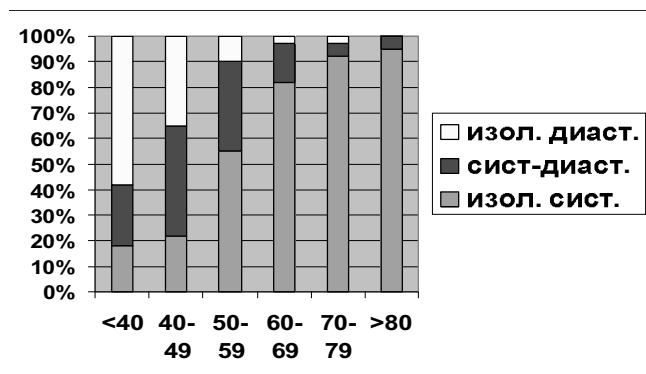


Рис. 1 Частота и характер АГ в зависимости от возраста.

Впервые важность систолического артериального давления (САД) была продемонстрирована во Фремингемском исследовании, по данным которого у лиц, имевших в возрасте 65-94 года САД выше 180 мм рт. ст., в 3- 4 раза увеличивался риск сердечно-сосудистых заболеваний, в сравнении с теми, у кого САД было ниже 120 мм рт. ст. Высокое пульсовое АД, как атрибут ИСАГ, идентифицируется как важный показатель жесткости артериальной стенки и индикатор риска сердечно-сосудистых осложнений у пожилых. При этом прогностическая важность Высокого пульсового давления гораздо выше, чем повышение только систолического или только диастолического АД. Во Фремингемском исследовании также было показано, что риск сердечно-сосудистых событий увеличивается на 16% при повышении САД на 10 мм, но вместе с тем возрастает на 23% при каждом увеличении на такую же величину (10 мм) пульсового АД [3]. Повышенное пульсовое АД ассоциируется также с большей частотой коронарного атеросклероза, инсультов, лакунарных инфарктов, сосудистой деменции, хронической почечной недостаточности.

Таким образом, САД повышается с возрастом и наиболее частая форма гипертензии у пожилых – ИСАГ (рис. 2).

Прежде всего, это связано с тем, что кровеносные сосуды становятся менее эластичными и менее растяжимы с возрастом, в результате изменений гладко-мышечной пролиферации и содержания эластина, коллагена и кальция. Структурные и функциональные изменения, наблюдающиеся с возрастом, схожи с теми, что вызывает сама гипертензия. Комбинация гипертензии и старения

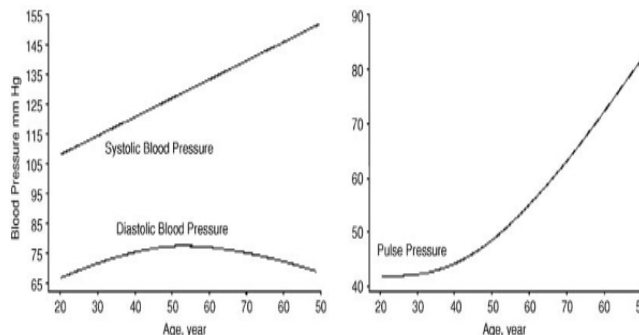


Рис. 2. Изменение уровня АД в связи с возрастом.

проявляются в снижении податливости сосудов. Одно из таких последствий – увеличение САД.

Во-вторых, сниженная податливость сосудов может приводить к погрешности изометрических показателей. В связи с чем, установление диагноза ИСАГ у пожилых пациентов облегчается самоизмерением или амбулаторным измерением АД, так как офисное измерение кровяного давления превышает его уровень примерно в 20% случаев. Кроме того, из-за высокого риска постуральной гипотензии АД у таких больных должно всегда измеряться как в положении сидя, так и в вертикальном положении.

В соответствии с критериями ВОЗ, о ИСАГ принято говорить, если САД > 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст. Выделяют 3 степени ИСАГ:

- 1 степень – САД < 160 мм рт. ст.
- 2 степень - САД < 180 мм рт. ст.
- 3 степень – САД > 180 мм рт. ст.

Долгое время к лечению АГ у пожилых больных относились пренебрежительно. Так, в 1937 г. было опубликовано следующее высказывание Доктора Уайта: «Лечение гипертензии при нынешнем состоянии наших знаний – трудное и почти безнадежное дело, и, насколько нам известно, при прогрессировании постоянного сужения коронарных и церебральных артерий, гипертензия может служить компенсаторным механизмом, в который не следует вмешиваться».

И действительно, длительное время считалось, что АГ у пожилых эффективно повышает перфузию органов-мишеней, которые находятся под угрозой из-за сниженной эластичности артерий.

Настоящий прорыв в этой области медицины начался в 1967 г. с результатов исследования Veterans Administration Cooperative Group, которое продемонстрировало пользу снижения АД у пациентов пожилого возраста. С тех пор начали проводиться клинические исследования, демонстрирующие снижение сердечно-сосудистых рисков при антигипертензивной терапии у больных с диастолической гипертензией, изолированной систолической гипертензией и гипертензией у лиц пожилого возраста.

Однако, антигипертензивная терапия у лиц очень пожилого возраста (старше 80 лет) вызвала много вопросов в связи с возрастными особенностями гемодинамики, рецепторных ответов и т.д. Основными препятствиями были следующие: постуральная гипотензия, ограниченный барорецепторный ответ, ограниченный симпатический

ответ, поврежденная ауторегуляция мозгового кровотока, сниженная тканевая перфузия (церебральная, почечная, коронарная). Наряду с этим определенные проблемы возникали относительно переносимости лицами пожилого возраста полифармации и вопросы лекарственного взаимодействия.

Краеугольным камнем в лечении оставалась ИСАГ с частотой 65% у лиц очень пожилого возраста. Высказывались опасения, что антигипертензивная терапия, снижающая ДАД наряду с САД, может привести к ишемии миокарда, повысить риск аритмий и внезапной смерти [5].

В последующем были проведены несколько РКИ с изучением эффективности различных классов антигипертензивных препаратов у пожилых лиц. В четырех крупных исследованиях, которые проводились у пожилых пациентов с АГ, было включено незначительное количество пациентов старше 80 лет. Так, в исследовании European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly начальная терапия диуретиком, дополнявшаяся при необходимости допегитом, не выявила значимого влияния на риск развития инсультов. В шведском исследовании STOP-Hypertension [1] с применением диуретика в комбинации с одним из трех бета-блокаторов (метопролол, атенолол, пиндолол) не было значимых эффектов в снижении сердечно-сосудистых рисков у лиц старше 80 лет. Преимущества в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений, и, в частности инсультов, были доказаны только в исследовании SHEP (с применением хлорталидона, при необходимости - атенолола) [2] и Syst-Eur (нитрендипин, и при необходимости - эналаприл или диуретик), но при этом, данные исследования не доказали снижение риска общей смертности у лиц пожилого возраста (рис. 3).

EWPHE	STOP-H	SHEP	Syst-Eur
Нет преимуществ	Нет преимуществ	↓ случаев нефатального инсульта Нет эффекта в ↓ фатального инсульта	↓ случаев нефатального инсульта Нет эффекта в ↓ фатального инсульта

Рис. 3. Доказанные преимущества снижения АД у лиц старше 80 лет

В мета-анализе INDANA были изучены данные 7 двойных слепых исследований по заболеваемости и смертности, которые в целом включали 1670 пациентов старше 80 лет. Мета-анализ продемонстрировал очевидные преимущества влияния антигипертензивного лечения в отношении снижения инсультов, сердечно-сосудистых событий и сердечной недостаточности у лиц пожилого возраста. Но при этом отмечалось даже незначительное увеличение общей смертности у пациентов пожилого возраста в сравнении с молодыми пациентами [4]. Результаты вышеупомянутых исследований стали причиной крайне осторожных формулировок в Европейских рекомендациях по лечению АГ (2007) в отношении целесообразности проведения антигипертензивной терапии у пациентов старших возрастных групп. В частности, было указано на отсутствие неопровержимых доказательств пользы антигипертензивной терапии у лиц этой возрастной категории.

Поэтому, до проведения исследования HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), вопрос о том, как сбалансировать чашу весов - не только уменьшить риск развития инсультов у лиц пожилого возраста, но и снизить общую смертность, оставался открытым.

Этим и объясняется высокий интерес к исследованию HYVET, в котором изучалась сравнительная эффективность изолированного снижения САД с помощью Арифона

Ретард, в дозе 1,5 мг в сутки, у пациентов 80 лет и старше против плацебо-группы, где пациенты не принимали другой антигипертензивной терапии. В HYVET – крупнейшем международном, рандомизированном, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании - участвовали 3845 пациентов из Западной Европы (86), Восточной Европы, включая Россию (2144), Китая (1526), Австралию (19) и Тунис (70). Критерии включения: пациенты старше 80 лет, с САД > 160 мм рт.ст. Исключались пациенты с ортостатической гипотензией, недееспособные пациенты.

Характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

	Плацебо (n= 1912)	Арифон Ретард (n= 1933)
Возраст (года)	83.5	83.6
Женщины	60.3%	60.7%
Уровень АД:		
САД в покое (мм рт.ст.)	173.0	173.0
ДАД в покое (мм рт.ст.)	90.8	90.8
Пульсовое давление (мм рт.ст.)	82	82
Ортостатическая гипотензия†	8.8%	7.9%
Изолированная систолическая гипертензия	32.6%	32.3%

Таблица 1 Характеристика больных в исследовании HYVET

90% пациентов, включенных в исследование, уже имели в анамнезе АГ, и только у 10% она была впервые диагностирована. Обращает на себя внимание, что контингент больных, включенных в исследование, был достаточно сохранным: незначительное количество пациентов перенесли в прошлом инсульт, инфаркт миокарда. Сердечная недостаточность в анамнезе выявлена только у 3% пациентов. Только 6-7% пациентов имели в анамнезе сахарный диабет или дислипидемию. Так как пациенты были очень пожилого возраста, то все они наблюдались амбулаторно, и такой низкий процент сопутствующих заболеваний возможно и объясняет их дееспособность [7].

Критериями оценки являлись первичные конечные точки: фатальные и нефатальные инсульты (ТИА не включались); вторичные конечные точки: смерть от любой причины, от сердечно-сосудистых причин (включая фатальные инфаркты миокарда, фатальную сердечную недостаточность и внезапную смерть), смерть от инсульта.

Все предыдущее лечение прекращалось до начала включения в исследование, затем, в течение 2 месяцев все исследованные принимали плацебо, далее после рандомизации пациенты одной из групп принимали Арифон Ретард 1,5 мг по 1 таблетке в день, в другой – не принимали антигипертензивной терапии. Через 3 месяца, если у пациентов не достигался уровень АД менее 150/80 мм рт.ст., добавлялся периндоприл 2 мг, а далее, при необходимости – периндоприл 4 мг. Исследование было слепым, поэтому ни пациенты, ни исследователи не знали, кто принимает активное лечение, а кто - плацебо.

Первый пациент был включен в исследование в 2001 году. После первого промежуточного анализа в 2005 г. после зафиксированных 140 случаев инсультов в группе плацебо и очевидных доказательств в снижении первичной точки (по инсультам и общей смертности) в группе лиц, принимающих Арифон Ретард, этический комитет рекомендовал досрочно остановить исследование. Было принято решение перевести всех пациентов из группы плацебо на Арифон Ретард в течение последующего года.

Арифон Ретард был выбран в исследование HYVET не случайно, потому что по своим свойствам данный препарат максимально соответствует всем требованиям, предъявляемым к лечению пожилых пациентов с АГ. Арифон Ретард эффективно снижает САД, а также, благодаря усо-

вершенствованному гидрофильному матриксу, в отличие от других индапамидов, обеспечивает 24-часовой контроль АД и защиту органов-мишеней. Это очень важно, так как пациенты, включенные в исследование, имели достаточно высокие цифры САД (среднее систолическое АД - 173 мм рт.ст.) и поражение органов-мишеней.

Кроме высокой антигипертензивной эффективности, Арифон Ретард обладает отличной переносимостью, что очень важно в лечении пожилых пациентов. Выраженный, благодаря вазодилатирующему действию, антигипертензивный эффект Арифона Ретард опосредуется путем изменения внутриклеточного электролитного состава. Арифон Ретард также демонстрирует кардиопротективные и ренопротективные свойства, уменьшая гипертрофию ЛЖ и снижая микроальбуминурию. Кроме того, Арифон Ретард - единственный из диуретических лекарственных средств, сочетающий антигипертензивное действие с метаболической нейтральностью по отношению к уровню глюкозы и липидов крови, что немаловажно для пожилых пациентов, имеющих множество сопутствующих заболеваний.

Анализ снижения АД показал, что уже через 2 года, в группе Арифона Ретард отмечалось снижение САД на 29 мм рт.ст. (рис. 4), что не противоречит данным, полученным в других исследованиях с различными популяциями пациентов, где Арифон Ретард демонстрировал снижение САД в среднем на 25 мм рт.ст. Диастолическое АД снижалось на 12.9 мм рт.ст.

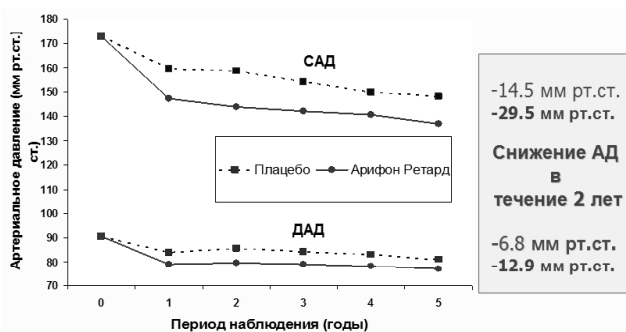


Рис. 4. Эффект снижения АД при применении Арифона Ретард.

Основным и неожиданным результатом в исследовании HYVET, который значительно отличался от данных, полученных в предыдущих исследованиях, где использовались другие классы антигипертензивных препаратов, было выраженное достоверное снижение общей смертности на 21% [7] (рис. 5). Этот результат ставит исследование HYVET в разряд уникальных, поскольку считалось, что активная антигипертензивная терапия в преклонном возрасте способна не уменьшить, а наоборот, даже повысить смертность. Выявленное снижение общей смертности было, в первую очередь обусловлено снижением сердечно-сосудистой смертности и церебро-васкулярной смертности на фоне лечения Арифоном ретард.

Вторым важным результатом стало выраженное снижение всех случаев инсультов: в группе Арифона Ретард количество инсультов достоверно снижалось на 30% [7].

Снижение госпитализации по поводу сердечной недостаточности было особенно впечатляющим – на 64% [7]. Следует признать, что ни в каких других исследованиях не достигались подобные результаты.

Таким образом, общие результаты исследования HYVET демонстрируют, что антигипертензивное лечение, основанное на применении Арифона Ретард, значительно улучшает прогноз у пожилых пациентов с АГ, снижая все случаи кардиоваскулярных событий, а самое главное – общую смертность. При этом следует отметить, что на фоне достигнутого снижения АД не было увеличения деменции у обследованных больных [6].

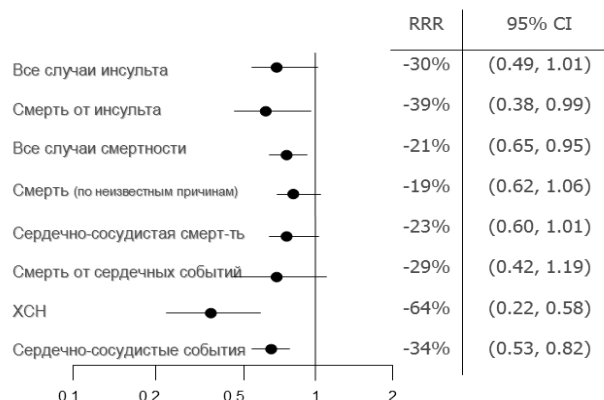


Рис. 5 Основные результаты по влиянию терапии Арифоном Ретард на конечные точки в исследовании HYVET.

Высокая клиническая эффективность Арифона Ретард в исследовании HYVET сочеталась с отличной переносимостью терапии, весьма немаловажно для популяции пожилых пациентов.

После 2 лет лечения, пациенты, принимающие Арифон Ретард, имели схожие биохимические показатели крови, в сравнении с плацебо (уровень калия, глюкозы, креатинина и др.). Данное обстоятельство еще раз подтвердило преимущественное свойство Арифона Ретард среди других диуретиков – метаболическую нейтральность.

Таким образом, международное рандомизированное клиническое исследование Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) представило доказательства не только безопасности снижения уровня систолического АД по крайней мере до 150 мм рт.ст. у лиц старше 80 лет, но возможность при этом снизить риск не только сердечно-сосудистой, но и общей смертности. В условиях роста средней продолжительности жизни как в развитых, так и развивающихся странах результаты исследования HYVET являются особенно важными, подавая надежду пожилым для активного долголетия.

По этой причине 4 мая 2009 года эксперты международных медицинских организаций: Общества по клиническим исследованиям (Society for Clinical Trials) и Проекта «Важные достижения клинических исследований» (Project IMPACT) единогласно проголосовали за присуждение исследованию HYVET титула «Исследование 2008 года».

Список использованной литературы

- Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstüin B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-5.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by anti-hypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-64.
- Franklin SS, Gustin W, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96:308-15.
- Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel J-P, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 1999;353:793-6.
- Messerli FH, Mancía G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006;144:884-93.
- Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, et al., for the HYVET investigators. 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 Neurol* 2008. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70143-1.
- Beckett N, Peters R, Fletcher A, Staessen J, Liu L, Dumitrascu D, et al., for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358:1887-1898.