

# Влияние антигипертензивной терапии на риск развития деменции и когнитивных расстройств. Результаты исследования HYVET–COG

Е.В. Шляхто, И.Б. Зуева

ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий»

Шляхто Е.В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, директор ФГУ ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова; Зуева И.Б. — заведующая отделением острого инфаркта миокарда.

**Контактная информация:** 197341 Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий». E-mail: iravit@yandex.ru (Зуева Ирина Борисовна).

**Ключевые слова:** лица старческого возраста, когнитивная функция, деменция, антигипертензивная терапия, индапамид ретард.

## Effects of antihypertensive therapy on the risk of dementia and cognitive impairment. Results of HYVET–COG study

E.V. Shlyakhto, I.B. Zueva

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

**Corresponding author:** 197341 Russia, St Petersburg, 2 Akkuratova st., Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre. E-mail: iravit@yandex.ru (Zueva Irina, the chief of the department of acute coronary syndrome).

**Key words:** old people, cognitive function, dementia, antihypertensive treatment, indapamide retard.

*Статья поступила в редакцию: 01.04.09. и принята к печати: 09.04.09.*

### Введение

Хорошо известно, что общая популяция постепенно стареет и часть населения старше 80 лет быстро возрастает. К 2025 году 20 % населения промышленно развитых стран будут составлять люди в возрасте 65 лет и старше, из которых группа в возрасте 80 лет и более составит 27 % [1–2].

С увеличением возраста распространенность артериальной гипертензии (АГ) и когнитивных расстройств возрастают [3].

Как правило, повышение систолического артериального давления (САД) наблюдается до 85 лет, а диастолического артериального давления (ДАД) — до 60 лет. Эти тенденции в изменении САД и ДАД объясняют повышение пульсового давления и рост распространенности изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ) с возрастом. Такая динамика артериального давления (АД) в первую очередь связана с типичными возрастными изменениями в сердечно-сосудистой системе: снижением эластичности аорты и крупных артерий. Из-за высокой распространенности АГ среди лиц пожилого и престарелого возраста это заболевание рассматривалось ранее как доброкачественное возрастное изменение, активное лечение которого могло ухудшить самочувствие из-за чрезмерного снижения АД. Возраст и систолическая АГ являются важными компонентами сердечно-сосудистого риска. Антигипертензивная терапия снижает сердечно-сосудистый риск и смертность у пациентов до 80 лет [4–5]. Однако проводится чрезвы-

чайно мало исследований, в которые были включены пациенты старше 80 лет.

Деменция является одним из наиболее серьезных неврологических расстройств в пожилом возрасте. В связи с увеличением продолжительности жизни ожидается увеличение числа дементных больных в мире от 33 до 81,1 млн. к 2040 году. Деменция ухудшает качество жизни, способствует увеличению заболеваемости и смертности как пациента, так и ухаживающего за ним [6]. Таким образом, предотвращение развития деменции представляется крайне важным.

По данным Framingham Study повышение САД и ДАД связано со снижением когнитивных функций через 12–14 лет. В других исследованиях когнитивные расстройства развиваются в сроки от 2 до 25 лет после выявления АГ. В больших проспективных когортных исследованиях показано, что развитие АГ в среднем возрасте увеличивает риск развития деменции в более позднем периоде [7].

В ряде работ показано, что незначительное снижение АД (менее 5 мм рт. ст. САД и менее 3 мм рт. ст. ДАД) улучшает результаты Mini-Mental State Examination (MMSE) и может ослаблять механизмы, способствующие развитию болезни Альцгеймера (БА), хотя на практике чрезвычайно сложно различить сосудистую деменцию от БА [8].

Исследователи изучали гипотензивный эффект различных групп препаратов на риск развития деменции. Хотя проспективные когортные исследования показали,

что гипотензивная терапия связана с уменьшением частоты развития когнитивных расстройств и деменции, они не являлись плацебо-контролируемыми.

В четырех рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях: Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur), Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE), Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) и Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) — изучался эффект антигипертензивной терапии на снижение деменции [5, 9–11].

В исследовании Syst-Eur показано, что терапия нитрендипином, эналаприлом и/или гидрохлортиазидом уменьшает риск развития деменции на 50 % в сравнении с группой плацебо ( $p = 0,05$ ) [10]. Терапия периндоприлом и индапамидом в исследовании PROGRESS способствовала снижению когнитивной дисфункции по сравнению с плацебо (19 %,  $p = 0,01$ ) [11]. В исследованиях SCOPE (кандесартан и гидрохлортиазид/плацебо) и SHEP (хлорталидон, атенолол или резерпин/плацебо) выявлена незначительная разница между группой активной терапии и плацебо на развитие деменции [5, 9].

Таким образом, в настоящее время имеются доказательства в пользу целесообразности регулярного медикаментозного лечения АГ у пожилых больных до 80-летнего возраста. Об эффективности антигипертензивного лечения у пациентов старше 80 лет и о влиянии этой терапии на развитие деменции у этой категории больных до сих пор нет единого мнения.

В связи со всем вышесказанным чрезвычайно своевременным представляется исследование Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET).

### Характеристика исследования

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом испытании HYVET проверялась эффективность и безопасность терапии индапамидом контролируемого высвобождения с добавлением при необходимости периндоприла у больных преклонного возраста. Исследование было проведено в 195 центрах Западной и Восточной Европы, включая Россию, Китай, Австралию, Новую Зеландию и Тунис (всего 13 стран).

Включались пациенты в возрасте 80 лет и старше с устойчивой АГ, определенной как наличие стабильного повышения САД до 160 мм рт. ст. и выше. Критерии исключения включали: противопоказания к применению препаратов (арифона ретард и периндоприла), злокачественную АГ, вторичную АГ, геморрагический инсульт в течение последних шести месяцев до включения в исследование, сердечную недостаточность, требующую проведения терапии, повышение уровня креатинина сыворотки крови более 150 мкмоль/л, снижение уровня К менее 3,5 ммоль/л или его повышение более 5,5 ммоль/л, подагру, наличие диагноза деменции, необходимость в постороннем уходе. Участники прекращали прием всех антигипертензивных препаратов за 2 месяца, во время которых получали одну таблетку плацебо.

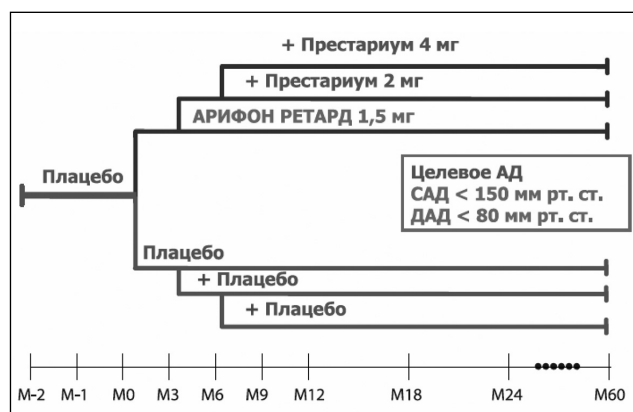
Затем во время двух первых визитов (с интервалом в 1 месяц) проводилось измерение АД в положении сидя и стоя (после 2 минут ортостазы). Для измерения

АД использовались ртутные сфигмоманометры или утвержденные автоматические устройства. Если среднее из 4 измерений САД, выполненных на 2-м и 3-м визитах, было между 160 и 199 мм рт. ст. (при АД в ортостазе  $\geq 140$  мм рт. ст.), пациент включался в рандомизацию.

В начале исследования в 2000 г. для включения в исследование предусматривался уровень ДАД от 90 до 109 мм рт. ст., но с 2003 г. — только менее 110 мм рт. ст.

После рандомизации участник получал индапамид ретард (1,5 мг в сутки) или плацебо. При последующих визитах для достижения целевого уровня АД (САД менее 150 мм рт. ст., ДАД менее 80 мм рт. ст.) при необходимости добавляли периндоприл (2 или 4 мг в сутки) или соответствующее плацебо. Если возникала необходимость в применении дополнительных антигипертензивных средств в течение более 3 месяцев, или САД оставалось выше или равным 220 мм рт. ст., или ДАД — больше или равным 110 мм рт. ст., больной переводился на открытый прием препаратов и открытое наблюдение. Исходные характеристики регистрировались во время вводного плацебо-периода. После рандомизации визиты осуществлялись каждые 3 месяца в первый год и 6 месяцев в последующие годы (рис. 1).

Рисунок 1. 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 — момент рандомизации на две группы.

Во время ежегодных визитов собиралась информация о сопутствующих заболеваниях, анализировались биохимические показатели (уровни натрия, калия, мочевины, креатинина, глюкозы, мочевой кислоты), концентрация холестерина (общего и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)), гематологические показатели (гемоглобин, гематокрит). Регистрировалась электрокардиограмма, проводилась оценка когнитивных функций при помощи теста Mini-Mental State Examination (MMSE). Развитие деменции подозревали при MMSE < 24 баллов или при снижении результатов теста на 3 единицы за 1 год. Исследование когнитивных расстройств проводилось в рамках подисследования HYVET-COG, целью которого было установление влияния гипотензивной терапии на когнитивные функции и развитие деменции. При подозрении на развитие деменции с помощью экспертной комиссии

производился ряд дополнительных исследований. Были использованы следующие шкалы: Diagnostic Statistical Manual edition (DSMIV), Modified Ischemic Score (MIS), Nachinski Ischemic Score (HIS), при необходимости выполнялась компьютерная томография головного мозга. На основании результатов исследования экспертная комиссия диагностировала БА или сосудистую деменцию. Дифференциальный диагноз между депрессией и деменцией проводился при помощи гериатрической шкалы депрессии (GDS).

### Конечные точки

Первичная конечная точка HYVET — частота фатального и нефатального инсульта (без транзиторных ишемических атак).

Вторичные конечные точки включали смертность от любой причины, смертность от сердечно-сосудистой причины, смертность от сердечной причины, смертность от инсульта.

### Результаты

Первый больной был рандомизирован в феврале 2001 года. После второго промежуточного анализа в июле 2007 года исследование было остановлено по этическим причинам, поскольку в группе активной терапии было отмечено снижение частоты первичной конечной точки (относительный риск [ОР] — 0,59; 95 % доверительный интервал [ДИ] 0,40–0,88;  $p = 0,009$ ) и общей смертности ([ОР] — 0,76; 95 % доверительный интервал [ДИ] 0,62–0,93;  $p = 0,007$ ).

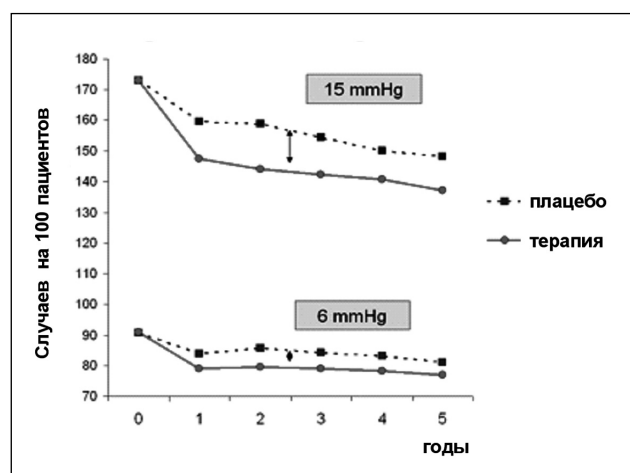
Всего было включено 3845 пациентов: 1933 из них в группу активной терапии, 1912 — в группу плацебо (табл. 1).

Средний возраст участников составил 83,6 года (от 80 до 105 лет), в том числе в возрасте от 80 до 84 лет —

73,0%, от 85 до 89 лет — 22,4 %, 90 лет и старше — 4,6 %. Третья часть пациентов ранее не получала антигипертензивных средств, хотя более 90 % из них имели анамнез АГ. Другая сердечно-сосудистая патология отмечена у 11,8 % больных, сахарный диабет — у 6,9 % пациентов. Медиана наблюдения составила 1,8 года.

За это время САД снизилось от исходного, составившего 173,0 мм рт. ст. в обеих группах, на  $29,5 \pm 15,4$  мм рт. ст. в группе терапии и на  $14,5 \pm 18,5$  мм рт. ст. в группе плацебо, ДАД — с 90,8 мм рт. ст. (в обеих группах) на  $12,9 \pm 9,5$  и  $6,8 \pm 10,5$  мм рт. ст. соответственно (рис. 2).

Рисунок 2. Динамика артериального давления



Таким образом, через два года АД было ниже в группе активной терапии на 15,0/6,1 мм рт. ст. Целевой уровень АД был достигнут у 48 % больных группы терапии, и у 19,9 % группы контроля ( $p < 0,001$ ). Монотерапию индапамидом ретард получали 25,8 % пациентов, комби-

Таблица 1

ИСХОДНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ПАЦИЕНТОВ

Показатель	Активное лечение (N = 1933)	Плацебо (N = 1912)
Возраст, лет	83,6 ± 3,2	83,5 ± 3,1
Лица женского пола, n (%)	1174 (60,7)	1152 (60,3)
Артериальное давление, мм рт. ст.		
– в положении сидя	173,0 ± 8,4/90,8 ± 8,5	173,0 ± 8,4/90,8 ± 8,5
– в положении стоя	168,0 ± 11,0/88,7 ± 9,3	167,9 ± 11,1/88,6 ± 9,3
Ортостатическая гипотензия, n (%)	152 (7,9)	169 (8,8)
Изолированная систолическая гипертензия, n (%)	625 (32,3)	623 (32,6)
Частота сердечных сокращений, уд./мин.	74,5 ± 9,1	74,5 ± 9,3
<b>Сердечно-сосудистый анамнез</b>		
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	223 (11,5)	229 (12,0)
Артериальная гипертензия, n (%)	1737 (89,9)	1718 (89,9)
Антигипертензивное лечение, n (%)	1241 (64,2)	1245 (65,1)
Инсульт, n (%)	130 (6,7)	131 (6,9)
Инфаркт миокарда, n (%)	59 (3,1)	62 (3,2)
Сердечная недостаточность, n (%)	56 (2,9)	55 (2,9)
<b>Сердечно-сосудистые факторы риска</b>		
Курение в данный момент, n (%)	123 (6,4)	127 (6,6)
Сахарный диабет, n (%)	132 (6,8)	131 (6,9)
Общий холестерин, ммоль/л	5,3 ± 1,1	5,3 ± 1,1
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,35 ± 0,38	1,35 ± 0,37
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	88,6 ± 20,5	89,2 ± 20,5
Мочевая кислота, мкмоль/л	280,4 ± 79,3	279,0 ± 81,3
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,7 ± 3,8	24,7 ± 3,5