

## Przegląd randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych w grupie osób w wieku podeszłym

W niniejszym przeglądzie omawiane są wyniki badań klinicznych pierwotnie projektowanych w populacji po 65. roku życia lub sub-analizy i meta-analizy badań klinicznych wykonywanych w szerszych populacjach wiekowych, a dotyczących osób w wieku podeszłym.

### Leczenie walsartanem w porównaniu z amlodypiną u starszych chorych z izolowanym skurczowym nadciśnieniem tętniczym - wnioski z badania Val-Syst

### *Therapy with valsartan in comparison to amlodipine in elderly patients with isolated systolic hypertension - conclusions from the Val-Syst study*

Marcin Barylski<sup>1</sup>, Małgorzata Górską-Ciebiada<sup>2</sup>, Maciej Ciebiada<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>2</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>3</sup> Klinika Pneumonologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

## Streszczenie

Izolowane skurczowe nadciśnienie tętnicze u osób w wieku podeszłym stanowi ponad połowę wszystkich przypadków nadciśnienia, a za bezpośrednią przyczynę uznaje się zwiększenie sztywności aorty wraz z dużymi tętnicami. Badania wykazały, że u chorych na izolowane nadciśnienie skurczowe ogólna umieralność jest dwukrotnie większa, niemal trzykrotnie większa jest umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zwiększa się ryzyko zgonów z przyczyn wieńcowych. Badanie Val-Syst wykazało, że zarówno walsartan, jak i amlodypina powodowały porównywalne obniżenie wartości ciśnienia w obserwacji 24-godzinnej. Jakkolwiek odpowiedź na leczenie w ciągu dnia była większa w grupie walsartanu. *Geriatrics 2010; 4: 223-227.*

*Słowa kluczowe: skurczowe nadciśnienie tętnicze, walsartan, pacjenci w podeszłym wieku*

## Summary

Isolated systolic hypertension is the most common form of high blood pressure in the elderly. It is mainly caused by increased stiffness of aorta and large arteries. The studies showed that patients with isolated systolic hypertension have double risk of death, threefold risk of cardiovascular mortality and increased risk of coronary death. The Val-Syst study show that both the valsartan- and amlodipine-based treatments lead to a similar long-term reduction in 24-hour systolic blood pressure. However, in treatment responders, valsartan has a greater anti-hypertensive effect during the daytime. *Geriatrics 2010; 4: 223-227.*

*Keywords: isolated systolic hypertension, valsartan, elderly patients*

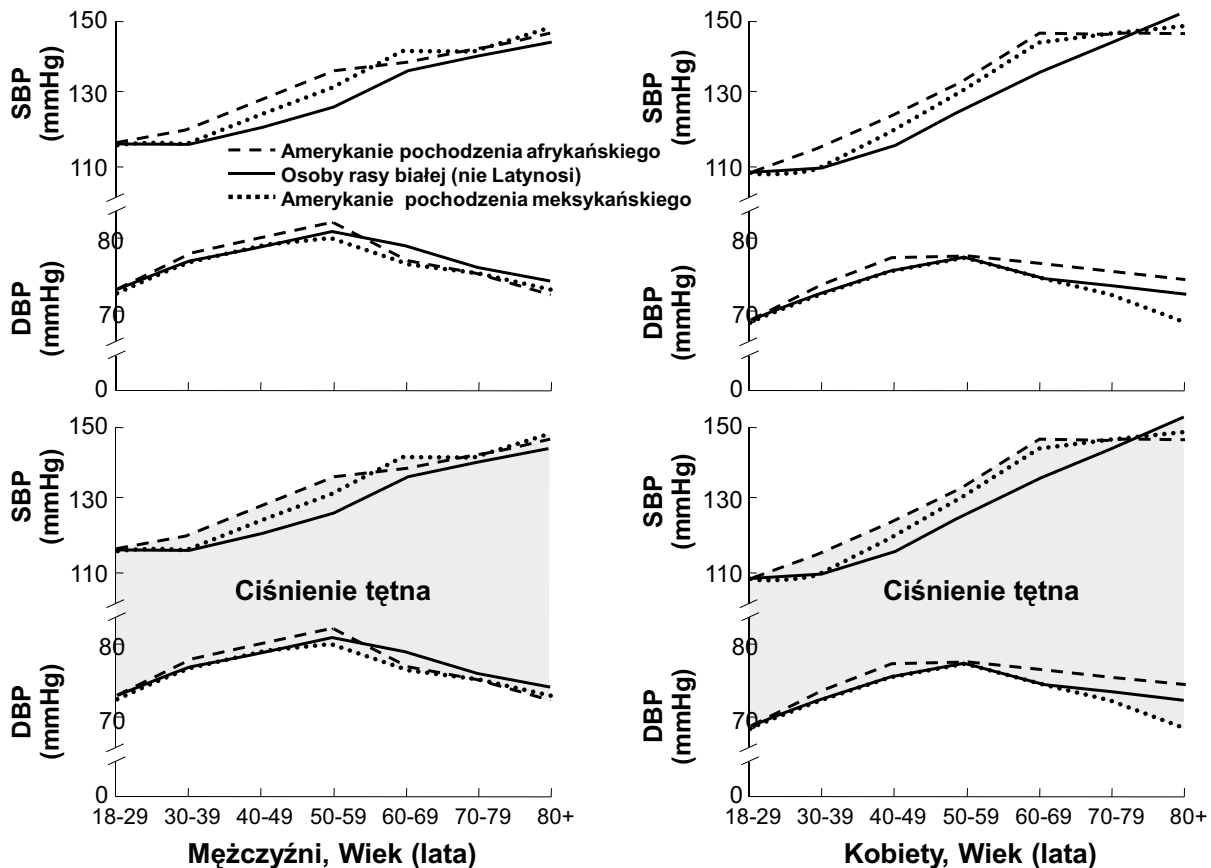
## Wprowadzenie

Rozpoczynając leczenie nadciśnienia tętniczego u osób w wieku podeszłym, należy pamiętać o pewnych odrębnościach tej grupy wiekowej. U chorych tych częściej współistnieją różne powikłania narządowe, zwłaszcza przerost mięśnia sercowego oraz zmiany strukturalne w tętnicach.

Izolowane skurczowe nadciśnienie tętnicze u osób w wieku podeszłym stanowi ponad połowę wszystkich przypadków nadciśnienia, a za bezpośrednią przyczynę uznaje się zwiększenie sztywności aorty wraz z dużymi tętnicami. Zmiany rozciągliwości i sprężystości ścian tętnic oraz szybkości rozchodzenia się fali tętna występujące wraz z wiekiem i nasilające się pod wpływem towarzyszącego nadciśnienia tętniczego, tłumaczą

stopniowy wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego (*systolic blood pressure, SBP*) u osób w podeszłym wieku (Ryciny: 1 i 2) [1,2].

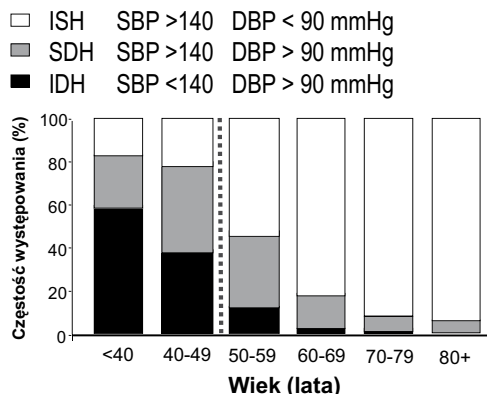
Jak wykazali O'Rourke i wsp. w wyniku wzrostu sztywności tętnic oraz utraty tkanek sprężystych w ścianie naczyń szybkość fali tętna w aorcie zwykle się podwaja przed osiągnięciem 70 roku życia. Szybsze rozchodzenie się fali tętna oraz jej wsteczne odbicie od obwodowego łożyska naczyniowego powodują, że u osób starszych podczas skurczu obserwuje się fale wtórne [3]. Wczesny powrót fali odbitej wywołuje skok ciśnienia w fazie późnoskurczowej (Rycina 3) [3], prowadząc do postępującego wzrostu ciśnienia skurczowego, a zarazem spadku ciśnienia rozkurczowego, co powoduje podwyższenie ciśnienia tętna (Rycina 1) [1].



Rycina 1. Średnie ciśnienie skurczowe i rozkurczowe w populacji amerykańskiej, u mężczyzn i kobiet w wieku  $\geq 18$  lat, w zależności od wieku, rasy i pochodzenia etnicznego. Dane z badania NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) III [1]

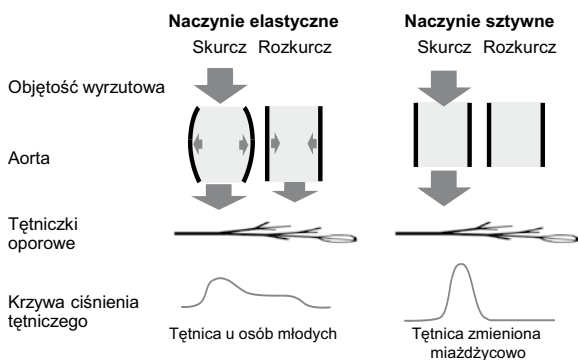
SBP (*systolic blood pressure*, ciśnienie skurczowe), DBP (*diastolic blood pressure*, ciśnienie rozkurczowe)

## Izolowane nadciśnienie skurczowe



Rycina 2. Częstość występowania poszczególnych typów nadciśnienia tętniczego w zależności od grupy wiekowej [2]

**ISH** (*isolated systolic hypertension*, izolowane nadciśnienie skurczowe), **SDH** (*systolic-diastolic hypertension*, nadciśnienie skurczowo-rozkurczowe), **IDH** (*isolated diastolic hypertension*, izolowane nadciśnienie rozkurczowe)



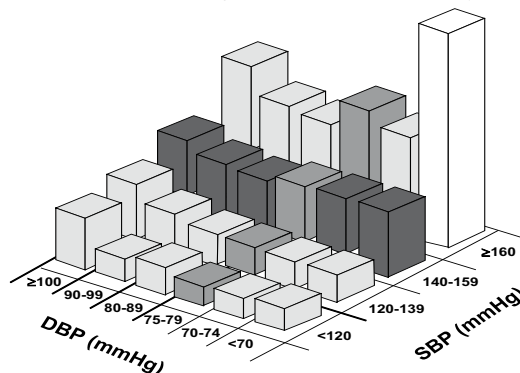
Rycina 3. Szybsze rozchodzenie się fali tętna oraz jej wsteczne odbicie od obwodowego łóżyska naczyniowego wywołuje u osób starszych wczesny powrót fali odbitej oraz skok ciśnienia w fazie późnoskurczowej [3]

Badania wykazały, że u chorych na izolowane nadciśnienie skurczowe ogólna umieralność jest dwukrotnie większa, niemal trzykrotnie większa jest umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zwiększa się ryzyko zgonów z przyczyn wieńcowych (Rycina 4) [4].

Skuteczności terapii hipotensyjnej przy zastosowaniu walsartanu, hydrochlorotiazydu oraz amlodypiny u starszych osób z izolowanym nadciśnieniem

skurczowym poświęcone zostało badanie o akronimie Val-Syst [5].

## Ryzyko zgonów z przyczyn wieńcowych w zależności od wysokości ciśnienia tętniczego



Rycina 4. Ryzyko zgonów z przyczyn wieńcowych w zależności od wysokości ciśnienia tętniczego wśród populacji ponad 300 000 białych mężczyzn w wieku 35-57 lat, obserwowanych przez średnio 12 miesięcy [4]

**SBP** (*systolic blood pressure*, ciśnienie skurczowe), **DBP** (*diastolic blood pressure*, ciśnienie rozkurczowe)

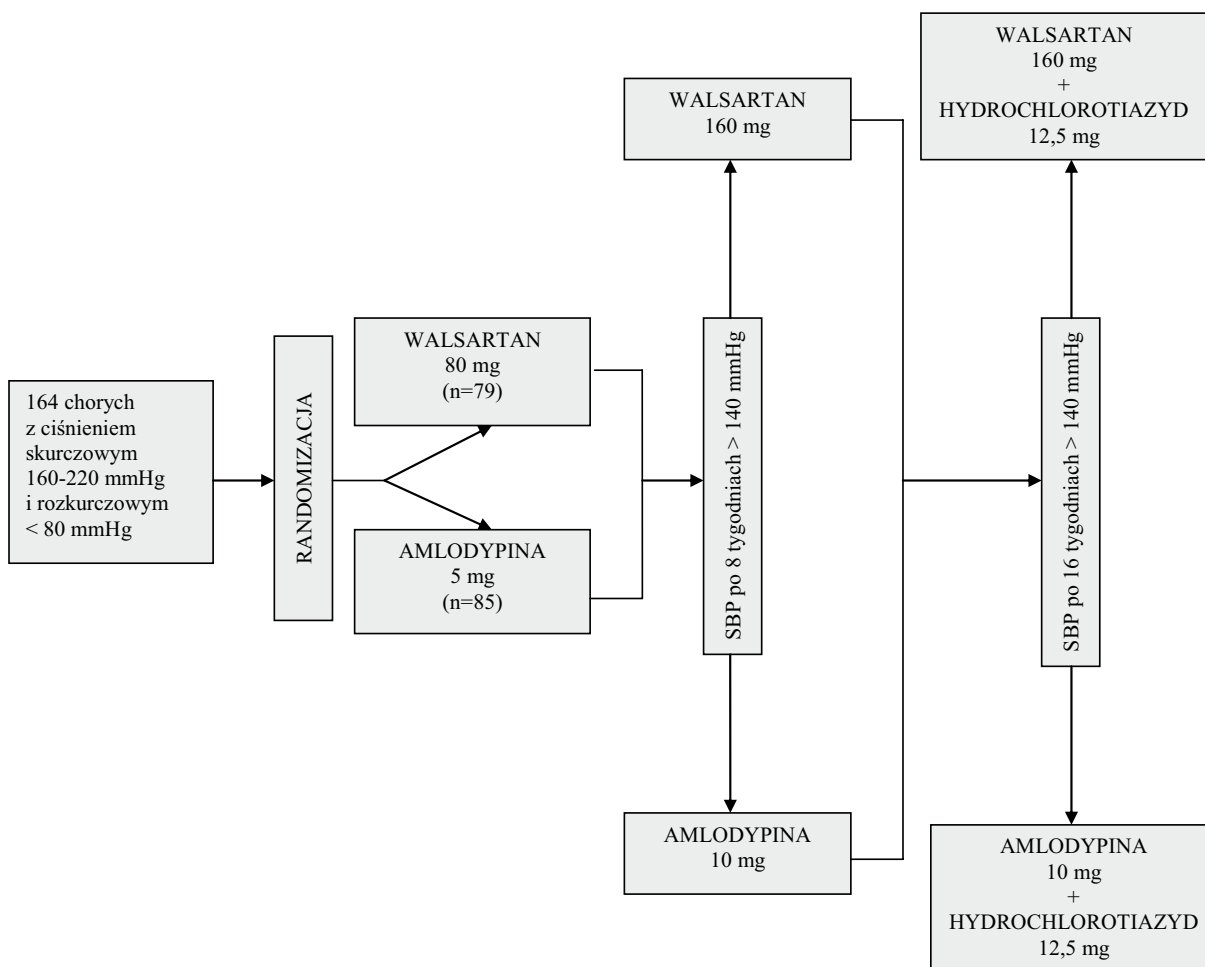
## Cel badania i rodzaj protokołu

Celem prospektywnego, randomizowanego, z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonego metodą grup równoległych badania Val-Syst była ocena leczenia izolowanego nadciśnienia skurczowego walsartanem lub amlodypiną u starszych chorych w ocenie ambulatoryjnej. Wyniki oparte były na podstawie całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego, wskaźnika trough/peak oraz wskaźnika gładkości krzywej ciśnienia tętniczego [5].

## Badana populacja i rodzaj zastosowanej interwencji

Do badania włączono 164 chorych w wieku 60-80 lat, z wartościami ciśnienia skurczowego 160-220 mmHg i rozkurczowego <80 mmHg.

Chorych zrandomizowano do grupy otrzymującej 80 mg walsartanu (n=79) lub 5 mg amlodypiny (n=85) dziennie. Badanie poprzedzone było 2-tygodniowym okresem bez podawania leków hipotensyjnych. Jeżeli po 8 tygodniach leczenia nie uzyskano efektów obniżenia SBP <140 mmHg, podwajano dawkowanie leków.



Rycina 5. Schemat badania Val-Syst [5]  
SBP (systolic blood pressure, ciśnienie skurczowe)

Jeżeli SBP po 16 tygodniach wynosiło  $\geq 140$  mmHg do leków dodawano 12,5 mg hydrochlorotiazynu. Ocena ciśnienia w pomiarze 24-godzinnym dokonywano po okresie wstępnym bez leków i po zakończeniu leczenia [5]. Schemat badania przedstawiono na rycinie 5.

## Wyniki badania

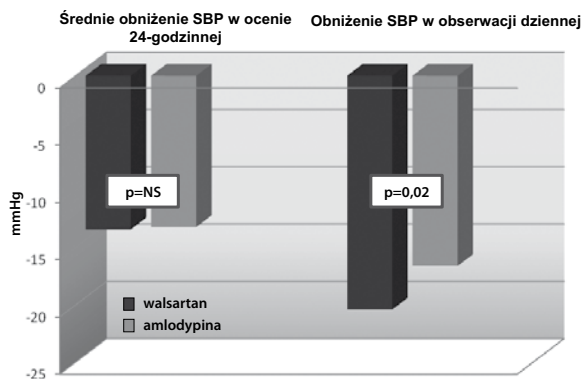
Grupy nie różniły się w ocenie demograficznej i klinicznej. Średnia wieku wynosiła 69 lat. Średnie wartości SBP 170 mmHg i DBP 84 mmHg. Cukrzyca występowała u 13% chorych, zaś niewydolność nerek u 5% chorych [5].

Średnie obniżenie SBP w ocenie 24-godzinnej wynosiło  $13,4 \pm 13,4$  mmHg w grupie walsartanu

oraz  $13,2 \pm 10,4$  mmHg w grupie amlodypiny ( $p=NS$ ) (Rycina 6). Obniżenie wartości ciśnienia rozkurczowego wynosiło  $5,7 \pm 7,1$  mmHg oraz  $5,6 \pm 5,6$  mmHg odpowiednio w grupie walsartanu i amlodypiny ( $p=NS$ ). Nie odnotowano różnic w ocenie dobowej dzień-noc oraz w stopniu redukcji ciśnienia na szczycie maksymalnego działania leku (*peak*) i redukcji ciśnienia tętniczego na końcu przerwy pomiędzy poszczególnymi dawkami leku (*trough*). Wskaźnik *trough/peak* wyniósł w grupie walsartanu 0,56, zaś w grupie amlodypiny 0,77 ( $p=NS$ ) [5].

W grupie walsartanu obserwowano większą redukcję wartości ciśnienia w obserwacji dziennej  $20,4 \pm 12,1$  mmHg vs  $16,6 \pm 9,7$  mmHg w grupie amlodypiny ( $p=0,02$ ) (Rycina 6). W grupie walsartanu obserwowano redukcję czynności serca szczególnie

w pomiarze dziennym ( $p=0,002$ ) oraz wzrost czynności serca w grupie amlodypiny ( $p=0,008$ ). Wskaźnik gładkości naczyń wyniósł w grupie walsartanu i amlodypiny odpowiednio: 1,7 i 1,58 ( $p=NS$ ) [5].



Rycina 6. Badanie Val-Syst - obniżenie ciśnienia skurczowego w ocenie 24-godzinnej (średnie) oraz w obserwacji dziennej w grupie walsartanu oraz amlodypiny [5] SBP (systolic blood pressure, ciśnienie skurczowe)

## Komentarz Autorów

Badanie Val-Syst wykazało, że zarówno walsartan, jak i amlodypina powodowały porównywalne obni-

żenie wartości ciśnienia w obserwacji 24-godzinnej. Jakkolwiek odpowiedź na leczenie w ciągu dnia była większa w grupie walsartanu [5].

Podstawowe grupy leków stosowane w przewlekłej terapii nadciśnienia tętniczego u osób w wieku podeszłym są takie same, jak dla populacji młodszych. Wydaje się jednak - na podstawie wyników dużych badań klinicznych - że szczególnie przydatne w terapii izolowanego nadciśnienia skurczowego tak częstego w tej grupie chorych są antagoniści wapnia i diuretyki.

Skuteczność walsartanu w porównaniu z amlodypiną jest więc tym bardziej istotna, że pozwala nie tylko na uzyskanie odpowiedniej redukcji ciśnienia tętniczego, ale również przynosi korzyści u chorych ze współistnieniem niewydolności serca [6], zmniejsza ryzyko rozwoju cukrzycy [7] oraz korzystnie wpływa na funkcje poznawcze [8].

Adres do korespondencji:

Marcin Barylski

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Pl. Hallera 1; 90-647 Łódź

Tel.: (+48 42) 639-30-80

E-mail: mbarylski3@wp.pl

## Piśmiennictwo

- Burt VL, Whelton P, Roccella EJ i wsp. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995;25:305-13.
- Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND i wsp. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension* 2001;37:869-74.
- O'Rourke M. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension* 1995;26:2-9.
- Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152:56-64.
- Palatini P, Mugellini A, Spagnuolo V i wsp.; Investigators Group. Comparison of the effects on 24-h ambulatory blood pressure of valsartan and amlodipine, alone or in combination with a low-dose diuretic, in elderly patients with isolated systolic hypertension (Val-syst Study). *Blood Press Monit* 2004;9:91-7.
- Bissessor N, White H. Valsartan in the treatment of heart failure or left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:425-30.
- NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1477-90.
- Fogari R, Mugellini A, Zoppi A i wsp. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59:863-8.