

Badanie HYVET – mocne dowody na korzyści leczenia nadciśnienia tętniczego w grupie osób po 80 roku życia

The HYVET trial – strong evidence for benefits of hypotensive therapy in elderly people over 80 years old

Paweł Basiukiewicz¹, Krzysztof J. Filipiak^{2,3}

¹ Oddział Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Szpital Zachodni w Grodzisku Mazowieckim

² I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³ Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Na podstawie zgromadzonej wiedzy trudno jest wysnuć jasny wniosek czy leczenie przeciwnadciśnieniowe osób powyżej 80 roku życia chorujących na nadciśnienie tętnicze przynosi korzyść kliniczną. Badacze projektujący próbę HYVET (*Hypertension In the Very Elderly Trial*) za cel postawili sobie odpowiedź na tak konkretnie sformułowane pytanie. Badanie zostało zaplanowane jako randomizowana próba kliniczna z podwójnie ślepą próbą, wzięło w nim udział 3845 osób przyporządkowanych losowo do 2 grup – placebo i grupy leczonej aktywnie. Substancje zastosowane w badaniu HYVET to indapamid 1, 5 mg SR (*slow-release*) oraz opcjonalnie perindopril w dawce 2 mg lub 4 mg w zależności od potrzeby kontroli hipotensyjnej. Średnia wieku pacjentów zakwalifikowanych do badania wynosiła 83,6 lat, średnie ciśnienie tętnicze mierzone w pozycji siedzącej 173/90,8 mmHg. **Wyniki.** Po około 1,8 roku obserwacji uzyskano obniżenie ciśnienia tętniczego o 15/6,1 mmHg w grupie leczonej aktywnie w stosunku do grupy kontrolnej. W grupie leczonej aktywnie zanotowano 30% redukcję udarów mózgu, 21% redukcję śmiertelności z jakiegokolwiek powodu i 64% redukcję występowania niewydolności serca. Wyniki osiągnęły istotność statystyczną. **Wnioski.** Leczenie nadciśnienia tętniczego w populacji osób powyżej 80 roku życia za pomocą indapamidu 1.5 mg SR z ewentualnym dołączeniem perindoprilu 2 mg lub 4 mg jest korzystne. *Geriatrics 2008; 2: 205-208.*

Słowa kluczowe: HYVET, nadciśnienie tętnicze u osób starszych, terapia przeciwnadciśnieniowa, redukcja ryzyka udaru mózgu

Summary

On the basis of actual knowledge it is hard to make a clear statement whether the hypotensive therapy in persons after 80 years old with hypertension is beneficial or not. The investigators from HYVET trial tried to answer for the question. The trial was a randomized, double blind, placebo-controlled trial in which took part 3845 persons divided randomly into 2 groups – placebo control group and active group. Drugs used in the trial was indapamid 1,5 mg slow release and, optionally, perindopril 2 or 4 mg if required. Mean age of patients was 83,6 years, mean systolic and diastolic pressure measured while sitting was 173/90,8 mmHg. **Results.** After mean 1,8 year of follow up blood pressure decreased in the active treatment group about 15/6,1 mmHg as compared to placebo group, moreover, in the active treatment group the risk of any stroke was decreased by 30%, risk of death from any cause by 21% and there was very strong 64% reduction of heart failure. The results achieve statistical significance. **Conclusions.** Therapy of hypertension in elderly people, after 80 years old with indapamid 1,5 mg SR with or without perindopril 2 mg or 4 mg is beneficial. *Geriatrics 2008; 2: 205-208.*

Keywords: HYVET, hypertension in elderly people, hypotensive therapy, stroke risk reduction

Wstęp

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań nie udało się jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie czy i jak leczyć nadciśnienie tętnicze u osób w zaawansowanym wieku (populacja po 80 roku życia). Znalazło to swoje odbicie w wytycznych Europejskich Towarzystw – Kardiologicznego i Nadciśnienia Tętniczego (ESH/ESC), które obowiązują obecnie. W opublikowanych w 2007 roku zaleceniach znalazło swoje miejsce stwierdzenie, iż „u osób w wieku ≥ 80 lat dane na temat korzyści z leczenia przeciwnadciśnieniowego nie pozwalają jeszcze na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków” [1]. Niemniej jednak od 1999 roku były dostępne wyniki badań STOP, Syst-Eur i SHEP sugerujące skuteczność leczenia u osób starszych, jednakże w badaniu STOP i SHEP uczestniczyło zbyt mało osób po 80 roku życia, w badaniu Syst-Eur wraz ze wzrostem wieku obserwowano stopniową redukcję korzyści klinicznych (która mogła wynikać z naturalnego postępu chorób układu sercowo-naczyniowego wraz z wiekiem) [2-4]. Ponadto badania populacyjne wykazywały odwrotną zależność umieralności od ciśnienia tętniczego w tej grupie chorych [5] (odzwierciedlało to najpewniej zwiększone ryzyko leczenia chorych po 80 r.ż. oraz zjawisko odwrotnej przyczyny – tzn. wraz z pojawianiem się ciężkich chorób związanych z wiekiem, a niosących ze sobą poważne ryzyko zgonu, takich jak: nowotwory złośliwe, demencja, ostre zespoły wieńcowe, niewydolność serca, ciśnienie tętnicze spada – jednak śmiertelność w tym przypadku nie zależy od niskiego ciśnienia tętniczego tylko od pojawienia się źle rokującej choroby).

Meta-analiza dotychczas wykonanych badań wykazała 35% redukcję częstości występowania udarów mózgu wśród populacji leczonej przeciwnadciśnieniowo, jednak ta korzyść została przesłonięta przez 14% wzrost ryzyka zgonu, (który osiągnął granice istotności statystycznej) [6]. Wyniki pilotowego badania HYVET były podobne (redukcja ryzyka wystąpienia udaru mózgu przy możliwości zwiększonego ryzyka zgonu).

Cele badania i rodzaj protokołu

W badaniu HYVET badacze postanowili skupić się na dotychczas niewyjaśnionych kwestiach związanych z leczeniem nadciśnienia u osób > 80 roku życia [7]. Celem badania było potwierdzenie 35% redukcji występowania udaru mózgu (potwierdzenie dotychczasowych wyników opartych na meta-analizach oraz

wyników pilotowego badania HYVET). Badanie było wielośrodkowe (195 ośrodków z 13 krajów, najliczniej reprezentowana była Europa Środkowo-Wschodnia), randomizowane, wykonane metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane grupą placebo. Okres obserwacji wynosił średnio 1, 8 roku (0 – 6,5 lat).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był udar (nie TIA) zakończony lub niezakończony zgonem. Drugorzędowymi punktami końcowymi były:

- zgon z jakiegokolwiek przyczyny,
- zgon z przyczyn sercowych (zawał serca, niewydolność serca, nagły zgon),
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- udar zakończony zgonem.

Badana populacja

Do okresu wstępnego badania HYVET zakwalifikowano 4761 pacjentów. Podczas tego okresu pacjenci mieli odstawiane dotychczasowe leczenie i poddawani byli jedynie działaniu placebo. W ciągu co najmniej 2-miesięcznego okresu obserwacji zbierano podstawowe dane kliniczne, pacjenci pozostawali pod stałą obserwacją podczas kolejnych wizyt kontrolnych. Ci z pacjentów, którzy spełnili kryteria włączenia po okresie wstępnym (tzn. średnia z pomiarów ciśnienia tętniczego skurczowego uzyskana z 2 kolejnych wizyt wynosiła pomiędzy 160 a 199 mmHg) poddawani byli randomizacji i włączani byli do jednej z dwóch grup – grupy placebo lub grupy aktywnie leczonej indapamidem 1, 5 mg SR (slow-release) z ewentualnym dołączeniem w późniejszym okresie perindoprilu w dawce 2 mg lub 4 mg. Docelowe ciśnienie tętnicze wynosiło poniżej 150/80 mmHg i zostało osiągnięte w prawie połowie grupy aktywnie leczonej w ciągu około 2 lat.

Randomizacji zostało poddanych ostatecznie 3845 pacjentów, z czego leki otrzymało 1933 osoby (4159 tzw. pacjentolat obserwacji) a placebo 1912 pacjentów (3964 tzw. pacjentolat obserwacji). Wszyscy pacjenci byli po 80 roku życia (80-105 lat), 90% z nich miało rozpoznane nadciśnienie tętnicze przed włączeniem do badania, z czego 33% otrzymywało wcześniej z tego powodu leczenie. Populacja biorąca udział w badaniu wydaje się zatem stosunkowo mało obciążona – 11.8% z nich miało w wywiadzie zdarzenia sercowo-naczyniowe, 6.9% z nich chorowało na cukrzycę. Po randomizacji pacjenci byli badani co najmniej co 3 miesiące podczas pierwszego roku i co najmniej co 6 miesięcy podczas dalszego trwania badania HYVET. Badacze

mogli modyfikować dawki leków hipotensyjnych częściej niż podczas każdej wizyty kontrolnej, jeśli było to konieczne. Podczas kontrolnych wizyt rocznych zbierano pełny wywiad dotyczący chorób współistniejących, leków jednocześnie przyjmowanych, mierzono ciśnienie tętnicze, oznaczano jonogram, mocznik, kreatyninę, kwas moczowy, lipidy osocza, glukozę, poziom hemoglobiny i hematokrytu, wykonywano spoczynkowe badanie EKG, oceniano także funkcje poznawcze za pomocą popularnego testu MMSE (Mini Mental State Examination). Opcjonalnie oceniano także jakość życia. Podczas wizyt kwartalnych oceniano jedynie choroby współistniejące, leki współprzyjmowane i dokonywano pomiaru ciśnienia tętniczego.

Kryteriami wykluczającymi pacjenta z włączenia do próby były: przeciwwskazania do przyjmowania leków stosowanych w badaniu HYVET, nadciśnienie tętnicze złośliwe, nadciśnienie tętnicze wtórne, udar krwotoczny mózgu do 6 miesięcy przed włączeniem do badania, niewydolność serca wymagająca stosowania leków hipotensyjnych, poziom kreatyniny >1.7 mg%, stężenie potasu niższe niż 3.5 mmol/l lub wyższe niż 5.5 mmol/l, wole tarczycowe, otyłość, niesamodzielność wymagająca opieki pielęgniarskiej. Kryteriami zakończenia udziału pacjenta w próbie (z możliwością dalszej obserwacji i włączenia do analizy statystycznej) były: konieczność przyjmowania dodatkowych leków przeciwnadciśnieniowych przez ponad 3 miesiące lub ciśnienie skurczowe i rozkurczowe odpowiednio powyżej 220 i 110 mmHg.

Wyniki badania

Po pierwszej analizie w przebiegu badania przeprowadzonej w 2005 roku zespół monitorujący zalecił kontynuowanie badania bez zmiany protokołu. Drugą analizę przeprowadzono połowie 2007 r. po odnotowaniu łącznie 140 incydentów udaru mózgu w okresie tzw. 7399 pacjentolat obserwacji. Wówczas w grupie aktywnie leczonej stwierdzono redukcję w występowaniu pierwszorzędnego punktu końcowego (udar zakończony lub niezakończony zgonem) o 41% (ryzyko względne, ang. *relative risk*, 0,59; 95% przedział ufności, ang. *confidence interval*, CI; 0,4-0,88; $P = 0,009$) oraz nieoczekiwanie dla badaczy redukcję śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny o 24% (RR 0,76; 95% CI; 0,62-0,93; $P = 0,007$). W tym momencie przerwano próbę ze względów etycznych.

W poniższej tabelce zebrano wyniki dwóch analiz - analizy podgrup wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat analysis*, ITT) oraz analizy podgrup zgodnie z protokołem badania (ang. *per protocol analysis*).

Komentarz

Należy podkreślić, iż badacze osiągnęli zamierzony cel, tzn. udowodnili skuteczność leczenia przeciwnadciśnieniowego w prewencji udaru mózgu w grupie osób po 80 roku życia, potwierdzając wyniki uprzednich badań (STOP, Syst-Eur, SHEP) oraz wcześniejszych meta

Punkty końcowe	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka w analizie ITT	Przedział ufności, wartość p w analizie ITT	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka w analizie per protocol	Przedział ufności, wartość p w analizie per protocol
Udar mózgu zakończony lub niezakończony zgonem	30%	95% CI, -1-51; p=0,06	34%	95% CI, 5-54; p=0,03
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	21%	95% CI, 4-35; p=0,02	28%	95% CI, 12-41; p=0,001
Udar mózgu zakończony zgonem	39%	95% CI, 1-62; p=0,05	45%	95% CI, 7-67; p=0,02
Śmierć z powodów sercowo-naczyniowych	23%	95% CI, -1-40; p=0,06	27%	95% CI, 3-45; p=0,03
Wystąpienie niewydolności serca	64%	95% CI, 42-78; p<0,001	72%	95% CI, 52-83; p<0,001

N - liczba pacjentów (ITT) = 3845, N - liczba pacjentów (PPA) = 3822; LTFU (ang. *Lost-to-follow-up*) - osoby zaginione podczas obserwacji = 17

analiz. Wyniki badania osiągnęły istotność statystyczną. Nowym, zupełnie niespodziewanym, odkryciem jest stwierdzenie, iż leczenie przeciwnadciśnieniowe redukuje występowanie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (wyniki badań dotychczasowych wskazywały raczej na niebezpieczeństwo zwiększonego ryzyka zgonu wśród populacji po 80 roku życia leczonej przeciwnadciśnieniowo). Leczenie przeciwnadciśnieniowe w tej populacji przedłuża więc życie. Należy także zwrócić uwagę na kolejny silny dowód wpływu diuretyków i inhibitorów enzymu konwertującego na prewencję występowania niewydolności serca. Populacja osób objęta tym badaniem była istotnie narażona na wystąpienie niewydolności serca. Wyniki badania HYVET pod tym względem są zbieżne z wynikami badania ALLHAT, w którym udowodniono korzyść stosowania diuretyków i inhibitorów enzymu konwertującego u osób zagrożonych wystąpieniem niewydolności serca.

Nawiązując raz jeszcze do obowiązujących wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego wydaje się, iż wyniki badania HYVET będą miały wpływ na mody-

fikację zaleceń w kolejnej ich edycji. Należy jednak pamiętać, iż badanie HYVET miało swoją specyfikę – średnie ciśnienie tętnicze osób zrandomizowanych do grupy aktywnie leczonej wynosiło $173 \pm 8,4/90,8 \pm 8,5$ mmHg, a więc było wyższe niż w populacji młodszej, poddawanej rutynowo leczeniu nadciśnienia tętniczego. Nie ma mocnych dowodów na korzystny wpływ bardziej agresywnego leczenia w tej grupie chorych, nadal istnieje pole niepewności, czy leczyć tę populację chorych, gdy spełnione są kryteria rozpoznawania nadciśnienia tętniczego, ale wartości ciśnienia nie osiągają dolnego pułapu określonego w badaniu HYVET. Liczymy, iż odpowiedź na to pytanie pojawi się w niedalekiej przyszłości.

Adres do korespondencji:

Paweł Basiukiewicz

Oddział Chorób Wewnętrznych i Kardiologii

SPS Szpital Zachodni im. Jana Pawła II

05-825 Grodzisk Mazowiecki; ul. Daleka 11

E-mail: pawel.basiukiewicz@wp.pl

Piśmiennictwo

1. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2007; 25: 1105-87.
2. 1999 WHO International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
3. Staessen JA, Fagard R, Thijs L i wsp. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators: Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
4. Filipiak K J, Paluch W, Folga A. Badanie SHEP – kamień milowy badań hipotensyjnych u osób w wieku podeszłym. *Geriatr Pol* 2006; 2: 333-5.
5. Oates Daniel J i wsp. Blood Pressure and Survival in the Oldest Old. *J Am Geriatrics Soc* 2007; 55(3): 383-8.
6. Gueffyer F, Bulpitt C i wsp. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup of metaanalysis of randomized control trials. *Lancet* 1999; 353: 793-6.
7. Beckett NS, Peters R i wsp. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *NEJM*: 2008; 358.