

© Akademia Medycyny

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-analazy i meta-analazy badań klinicznych wykonywanych w szerszych populacjach wiekowych, a dotyczących osób w wieku podeszłym.

Wczesne i odległe korzyści z leczenia nadciśnienia tętniczego u osób w wieku bardzo podeszłym – wyniki z przedłużonej obserwacji w badaniu HYVET

Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension – results of extended observation in the HYVET study

Marcin Barylski

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Badanie HYVET jest jednym z najważniejszych w historii leczenia przeciwnadciśnieniowego. Wykazano w nim, że stosowanie leków hipotensyjnych u pacjentów w wieku 80 lat lub więcej wiąże się ze znacznym zmniejszeniem częstości występowania udaru mózgu i niewydolności serca. Ponadto, leczenie zmniejsza ryzyko zgonu całkowitego, co oznacza, że protekcja sercowo-naczyniowa przekłada się na długość życia chorego. Biorąc pod uwagę stale rosnącą liczbę osób po 80 r.ż., wyniki tego badania mają ważne implikacje dla zdrowia publicznego. W otwartym badaniu, będącym przedłużoną obserwacją pierwotnego badania HYVET, Beckett i wsp. wydłużyli czas leczenia uczestników badania o kolejny rok, w którym terapia hipotensyjna została zastosowana u chorych, którzy wcześniej otrzymywali placebo. Uzyskano u nich podobne wartości ciśnienia tętniczego jak u osób uprzednio leczonych aktywnie oraz zmniejszenie ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. *Geriatrics 2012; 6: 63-66.*

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, leczenie hipotensyjne, podeszły wiek

Summary

The HYVET study is one of the most important trials in the history of antihypertensive treatment. It showed that the use of antihypertensive drugs to reduce high blood pressure in patients aged 80 years or more was associated with a significant and marked reduction in the incidence of stroke and heart failure. It also found that treatment reduces all cause mortality, which means that cardiovascular protection translates into increased life expectancy. Given the steep increase in the number of people living beyond their 80s, these findings have important implications for public health. In an open label treatment extension of the original HYVET study, Beckett and colleagues followed the participants for one more year, during which time treatment was extended to participants who were previously taking placebo. These people subsequently reached similar blood pressure values to those who received active treatment, and also reduced the risk of death from any cause and cardiovascular causes. *Geriatrics 2012; 6: 63-66.*

Keywords: arterial hypertension, antihypertensive therapy, old age

Wprowadzenie

W badaniu HYVET (*HYpertension in the Very Elderly Trial*), którego główne wyniki zostały opublikowane w 2008 roku, wykazano, że u chorych w wieku ≥ 80 lat z nadciśnieniem tętniczym stosowanie indapamidu lub indapamidu z perindoprilem w celu osiągnięcia ciśnienia tętniczego $< 150/80$ mmHg zmniejszyło ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. W przedłużonej obserwacji badania Syst-Eur (*Systolic Hypertension in Europe*) wykazano, że wcześniejsze zastosowanie leczenia hipotensyjnego, w porównaniu z późniejszym rozpoczęciem takiej terapii, przyniosło większe korzyści u chorych w wieku > 60 lat [1, 2].

Cel badania i rodzaj protokołu

Celem przedłużonej obserwacji w badaniu HYVET było sprawdzenie czy u osób w wieku podeszłym leczenie hipotensyjne przynosi bezpośrednie korzyści, czy też niektóre korzyści występują po dłuższym czasie [3].

Główny punkt końcowy obserwacji stanowił udar mózgu. Dodatkowymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były:

- 1) zgon z jakiegokolwiek przyczyny;
- 2) zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- 3) zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe lub z nieznanych przyczyn;
- 4) zdarzenie sercowo-naczyniowe (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu, zawał serca, niewydolność serca);
- 5) niewydolność serca;
- 6) poważny objaw niepożądaný [3].

Badana populacja i rodzaj zastosowanej interwencji

Do przedłużonej rocznej obserwacji po zakończeniu RCT (*randomized controlled trial, badanie z randomizacją*) zakwalifikowano 1712 chorych ze 195 ośrodków w 13 krajach w Europie (także w Polsce), Australii, Azji i Afryce Północnej. Wszyscy chorzy otrzymywali leki hipotensyjne: 924 z nich otrzymywało te leki także w czasie RCT, a 788 otrzymywało w RCT placebo.

Kryteria kwalifikujące do RCT stanowiły: wiek ≥ 80 lat, utrwalone nadciśnienie tętnicze. W okresie wstępnym przed randomizacją chorzy przez ≥ 2

miesiące nie otrzymywali żadnych leków przeciwnadciśnieniowych, a jedynie placebo. W tym czasie przeprowadzono 4-krotnie pomiar ciśnienia tętniczego. Jeżeli chory spełniał kryteria włączenia, a podczas 2 wizyt w odstępie ≥ 1 miesiąca średnia wartość (z pomiarów w pozycji siedzącej) skurczowego ciśnienia tętniczego wynosiła 160-199 mmHg i rozkurczowego ciśnienia tętniczego < 110 mmHg, a w czasie ostatniej wizyty przed randomizacją skurczowe ciśnienie tętnicze w pozycji stojącej wynosiło ≥ 140 mmHg - chorego poddawano randomizacji [3].

Do przedłużonej obserwacji kwalifikowano chorych, którzy ukończyli część badania HYVET z randomizacją i podwójnie ślełą próbą (w głównym RCT z badania z podwójnie ślełą próbą wycofano chorych, u których wystąpiły główne lub dodatkowe punkty końcowe z wyjątkiem zawału serca, niewydolności serca i złamania kości).

Kryteria wykluczające z RCT stanowiły m.in.: nadciśnienie tętnicze wtórne, nadciśnienie tętnicze złośliwe, przebyty udar krwotoczny w ciągu ostatnich 6 miesięcy, niewydolność serca wymagająca stosowania leków hipotensyjnych, stężenie kreatyniny w surowicy > 150 $\mu\text{mol/l}$, hipokaliemia ($< 3,5$ mmol/l), hiperkaliemia ($> 5,5$ mmol/l), dna moczanowa, otyłość, konieczność przewlekłego korzystania z opieki pielęgniarskiej. Wybrane cechy wyjściowej charakterystyki badanej populacji przedstawiono w tabeli 1 [3].

Tabela 1. Wybrane cechy wyjściowej charakterystyki badanej populacji (przybliżone wartości średnie dla grupy uprzednio otrzymującej leczenie aktywne i placebo) [3]

Wiek	85 lat
Kobiety	61%
BMI	24 kg/m ²
Stężenie cholesterolu całkowitego	193 mg/dl
Aktualne palenie tytoniu	7%
Cukrzyca	4%

W obu grupach (uprzednio otrzymującej leki hipotensyjne i uprzednio otrzymującej placebo) schemat leczenia był ten sam: indapamid o przedłużonym uwalnianiu 1,5 mg 1 \times dziennie; jeżeli nie osiągnięto docelowego ciśnienia tętniczego ($< 150/80$ mmHg) dołączano perindopril w dawce 2 mg lub 4 mg; inne leki hipotensyjne można było stosować, jeśli nie osiągnięto docelowego ciśnienia tętniczego [3].

Tabela 2. Kontynuacja leczenia hipotensyjnego przez rok po zakończeniu RCT u chorych otrzymujących w czasie RCT leki hipotensyjne lub placebo [3]

Punkty końcowe	Placebo w czasie RCT i leczenie hipotensyjne po zakończeniu RCT (liczba zdarzeń na 1000 osobołat)	Leczenie hipotensyjne w czasie RCT i po zakończeniu RCT (liczba zdarzeń na 1000 osobołat)	HR (95% CI)	Wartość p
Udar mózgu	5,18	9,89	1,92 (0,59-6,22)	0,28
Zdarzenie sercowo-naczyniowe	16,9	13,2	0,78 (0,36-1,72)	0,55
Niewydolność serca	3,9	1,1	0,28 (0,03-2,73)	0,28
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	38,8	18,6	0,48 (0,26-0,87)	0,02
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	11,6	2,19	0,19 (0,04-0,87)	0,03
Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe lub z nieznanych przyczyn	14,2	6,6	0,46 (0,17-1,25)	0,13

Wyniki badania

Po zakończeniu RCT średnie ciśnienie tętnicze w grupie uprzednio otrzymującej leczenie aktywne wynosiło 145/77 mmHg, a w grupie uprzednio otrzymującej placebo - 159/81 mmHg (różnica 14,3/4,2 mmHg). Po roku różnica ta wynosiła 1,0/0,2 mmHg. W okresie roku przedłużonej obserwacji (1682 osobołata) w grupie kontynuującej leczenie hipotensyjne, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w czasie RCT, stwierdzono:

- a) podobne ryzyko:
 - udaru mózgu;
 - zdarzeń sercowo-naczyniowych;
 - niewydolności serca;
 - zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe lub z nieznanych przyczyn.
- b) mniejsze ryzyko:
 - zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
 - zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (tab. 2) [3].

W czasie przedłużonej obserwacji stwierdzono podobną częstość poważnych objawów niepożądanych (46 v. 53 zdarzenia) [3].

Komentarz Autora

Wyniki przedłużonej obserwacji badania HYVET wzmacniają poprzednie wyniki uzyskane w zasadniczej części tego badania, wskazując na korzyści z leczenia hipotensyjnego u chorych w wieku bardzo podeszłym.

Należy jednak zaznaczyć, że wyniki badania HYVET i jego przedłużonej obserwacji nie powinny być uogólniane na całą populację chorych na nadciśnienie tętnicze w wieku ≥ 80 lat. Chorzy biorący udział w badaniu HYVET i jego przedłużonej obserwacji byli w stosunkowo dobrym stanie klinicznym. Poza tym, w początkowym okresie badania nie włączano do niego chorych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, które jest najczęstszą postacią nadciśnienia tętniczego w tej grupie wiekowej.

Autorzy najnowszych wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2011 roku zaznaczają, że zalecenia dotyczące leczenia chorych na nadciśnienie tętnicze w wieku bardzo podeszłym sformułowane na podstawie wyników badania HYVET odnoszą się do chorych, którzy „nie są bardzo obciążeni chorobami współistniejącymi” i „ze względu na różnice ogólnego stanu zdrowia tych osób decyzja o leczeniu powinna być podejmowana indywidualnie, a obniżenie ciśnienia w każdym wypadku stopniowe i dokładnie monitorowane” [4].

Wyniki przedłużonej obserwacji badania HYVET nie zmieniają podejścia do chorych na nadciśnienie tętnicze w wieku podeszłym. Podkreślają, że u chorych w wieku ≥ 80 lat w stosunkowo dobrym stanie zdrowia można osiągnąć istotne korzyści ze stosowania leczenia hipotensyjnego. U wszystkich chorych w wieku bardzo podeszłym leczenie hipotensyjne powinno być ściśle monitorowane.

Adres do korespondencji:

Marcin Barylski

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji
Kardiologicznej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Pl. Hallera 1; 90-647 Łódź

☎ (+48 42) 639-30-80

✉ mbarylski3@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE i wsp. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
2. Staessen JA, Thijs L, Fagard R i wsp. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J Hypertens* 2004;22:847-57.
3. Beckett N, Peters R, Tuomilehto J i wsp. Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: results from active treatment extension to Hypertension in the Very Elderly randomised controlled trial. *BMJ* 2012;344:d7541.
4. Widecka K, Grodzicki T, Narkiewicz K i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011;15:55-82.