

BADANIA KLINICZNE. CO NOWEGO W HIPERTENSJOLOGII?

Korzyści leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów po 80. roku życia — protokół badania HYVET oraz wyniki badania pilotażowego HYVET

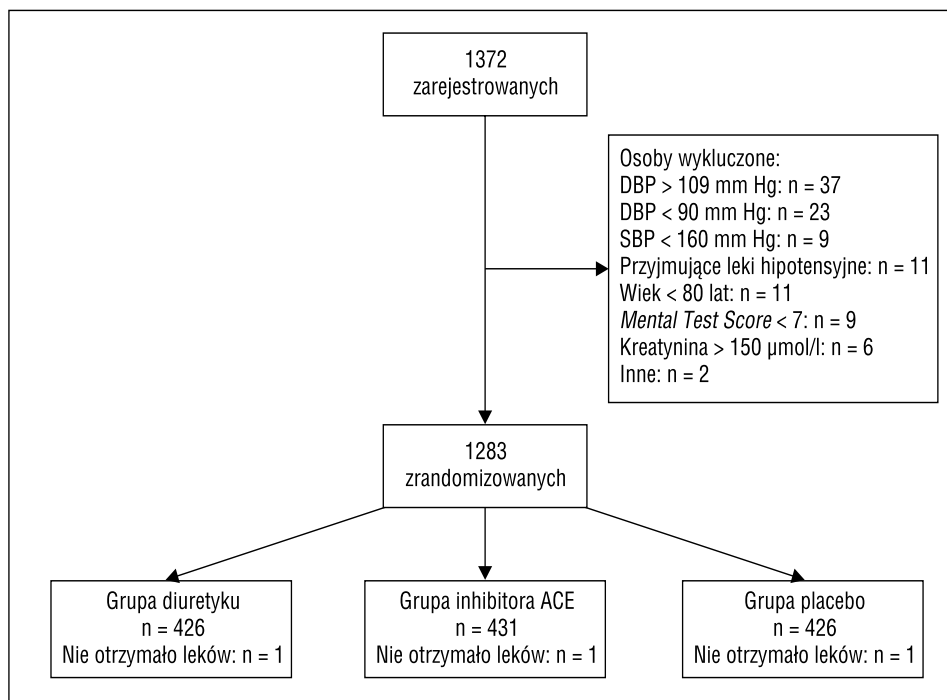
Paweł Uruski

Opracowano na podstawie:

1. Bulpitt Ch., Fletcher A., Beckett N. i wsp. *Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) Protocol for the Main Trial. Drugs & Aging* 2001; 18 (3): 151–164.
2. Bulpitt Ch., Beckett N., Cooke J. i wsp. *Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. J. Hypertens.* 2003; 21: 2409–2417.

Korzyści z leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów w podeszłym wieku w postaci redukcji udarów i incydentów sercowo-naczyniowych zostały dobrze udokumentowane w wielu badaniach i metaanalizach przeprowadzonych w ciągu ostatnich kilkunastu lat. Jednak z większości tych badań wykluczono osoby w wieku ≥ 80 . roku życia lub rekrutowano ich zbyt mało, aby wykazać istotne korzyści u najstarszych pacjentów. W badaniu *European Working Party on High blood pressure in the Elderly (EWPHE)* spośród 840 pacjentów w wieku powyżej 60 lat tylko 155 miało ≥ 80 lat. Nie wykazano żadnych korzyści z leczenia u pacjentów w grupie wiekowej ≥ 80 lat. W badaniu *Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension)* brały udział osoby w wieku 70–84 lat, na 1627 pacjentów 269 miało powyżej 80 lat. W tym badaniu również nie wykazano istotnych korzyści z leczenia w grupie wiekowej ≥ 80 lat. W badaniach dotyczących chorych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym (ISH, *isolated systolic hypertension*) liczba pacjentów w wieku ≥ 80 lat była większa. W badaniu *Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)* wykazano 45-procentową redukcję udarów, ale nie wyka-

zano zmniejszenia śmiertelności pacjentów w wieku powyżej 80 lat. W badaniu *Systolic Hypertension in Europe trial (Syst-Eur)* wykazano korzyści z leczenia dla pacjentów w wieku ≥ 80 . roku życia w postaci redukcji ryzyka wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych zakończonych i niezakończonych zgonem, jednak nie wykazano zmniejszenia śmiertelności całkowitej. Dane epidemiologiczne dotyczące pacjentów w wieku ≥ 80 lat pokazują większą przeżywalność osób z wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego. Może to się wiązać z tym, że niższe wartości ciśnienia tętniczego są uwarunkowane schorzeniami współistniejącymi, takimi jak choroby serca, demencja czy nowotwory, które wpływają na zmniejszenie przeżywalności. Metaanaliza badań z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonych wśród pacjentów w wieku ≥ 80 lat wykazała istotną redukcję udarów zakończonych i niezakończonych zgonem o 36%, redukcję wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych o 23% i redukcję niewydolności serca o 42%. Jednak nie stwierdzono korzyści z leczenia w postaci redukcji zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i, co istotne, odnotowano zwiększenie śmiertelności ogólnej o 14%. Ta metaanaliza sugeruje, że w leczeniu osób star-



Rycina 1. Schemat udziału pacjentów w badaniu HYVET Pilot

Figure 1. Flow chart for HYVET Pilot Study

szych powinna być zachowana równowaga między redukowaniem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych a możliwością zwiększenia śmiertelności. W wytycznych *World Health Organization* z 1999 roku dotyczących nadciśnienia tętniczego widoczny jest brak zdecydowanego stanowiska w kwestii leczenia hipotensyjnego u osób w wieku ≥ 80 lat. Stąd powstała koncepcja badania *HYpertension in the Very Elderly Trial* (HYVET), które zostało zaprojektowane w celu oceny korzyści i ryzyka leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów w tej właśnie grupie wiekowej.

HYVET Pilot Study

Badanie HYVET zostało poprzedzone badaniem pilotażowym nazwanym *HYVET Pilot Study*. Było to badanie otwarte, a jego wyniki potwierdziły wnioski z dotychczasowych metaanaliz.

Kryteria włączenia stanowiły:

- wiek ≥ 80 lat;
- skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP, *systolic blood pressure*) mierzone na siedząco (średnia z 4 pomiarów) wynoszące 160–219 mm Hg;
- SBP mierzone na stojąco (średnia z 2 pomiarów) powyżej 140 mm Hg;
- rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP, *diastolic blood pressure*) wynoszące 95–109 mm Hg (później zmienione na 90–109 mm Hg);

— dostarczenie formularza świadomej zgody na udział w badaniu.

Kryteria wyłączenia stanowiły:

- osoczowe stężenie kreatyniny powyżej $150 \mu\text{mol/l}$;
- złośliwe nadciśnienie tętnicze;
- zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia;
- niemożność stania;
- krwotok mózgowy lub podpajęczynówkowy przebyty w ostatnich 6 miesiącach;
- konieczność zastosowania leczenia z powodu dławicy piersiowej;
- wole tarczycy;
- demencja (oceniana za pomocą *Mental Test Score* $< 7/10$);
- zwężenie tętnicy nerkowej;
- schorzenia z ograniczonym czasem przeżycia (choroby terminalne).

Badane osoby przydzielono losowo do jednej z trzech grup (ryc. 1):

- leczenie hipotensyjne oparte na diuretyku tiazydowym (bendroflumetiazyd 2,5 mg) — grupa diuretyku;
- leczenie hipotensyjne oparte na inhibitorze konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) (lisinopril 2,5 mg) — grupa inhibitora ACE;
- bez leczenia hipotensyjnego — grupa placebo.

U pacjentów intensywnie leczonych w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego ($< 150/80$ mm Hg) protokół zakładał podwojenie dawki diuretyku lub in-

Tabela I. Względne ryzyko (95% CI) śmiertelności w grupach diuretyku i inhibitora ACE
Table I. Relative hazard rate (95% CI) for mortality in the diuretic and ACE-I groups

Śmiertelność	Liczba zgonów	Względne ryzyko (95% CI)	
		Grupa diuretyku	Grupa inhibitora ACE
Całkowita	79	1,31 (0,75–2,27)	1,14 (0,65–2,02)
Z przyczyn sercowo-naczyniowych	64	1,17 (0,63–2,14)	1,09 (0,58–2,03)
Z powodu udarów	24	0,52 (0,19–1,42)	0,60 (0,23–1,55)
Z powodu chorób serca	29	2,09 (0,79–5,50)	1,40 (0,50–3,92)
Z powodu innych chorób sercowo-naczyniowych	11	1,97 (0,36–10,82)	2,64 (0,50–13,77)
Inne	15	2,20 (0,57–8,51)	1,48 (0,35–6,20)
Udary zakończone i niezakończone zgonem	36	0,31 (0,12–0,79)	0,63 (0,30–1,31)

hibitora ACE (2. krok), podanie wolno uwalniającego się diltiazemu w dawce 120 mg (3. krok), a następnie diltiazemu w dawce 240 mg (4. krok).

Głównymi punktami końcowymi badania były udar mózgu oraz całkowita śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Badanie trwało od marca 1994 roku do czerwca 1998 roku.

Wyniki

W badaniu wzięło udział 1283 pacjentów zrekrutowanych w 10 europejskich krajach. Średni wiek uczestników badania wyniósł $83,8 \pm 3$ lata. Początkowe średnie SBP wyniosło $181,5 \pm 11,3$ mm Hg, zaś DBP $99,6 \pm 3,4$ mm Hg. Wyjściowo trzy badane grupy nie różniły się istotnie. W grupie diuretyku było 426 pacjentów, w grupie inhibitora ACE — 431, zaś w grupie placebo — 426. Ciśnienie tętnicze obniżyło się średnio o 30/16 mm Hg w grupie diuretyku i inhibitora ACE i o 7/5 mm Hg w grupie placebo. W okresie badania śmiertelność w grupie diuretyku wyniosła 7%, w grupie inhibitora ACE — 6,3%, a w grupie placebo — 5,2%. Udary mózgu zakończone zgonem wystąpiły u 6, 7 i 11 pacjentów odpowiednio w grupach diuretyku, inhibitora ACE i placebo. Udary niezakończone zgonem miały miejsce u 0, 5, 7 osób odpowiednio w tych trzech grupach.

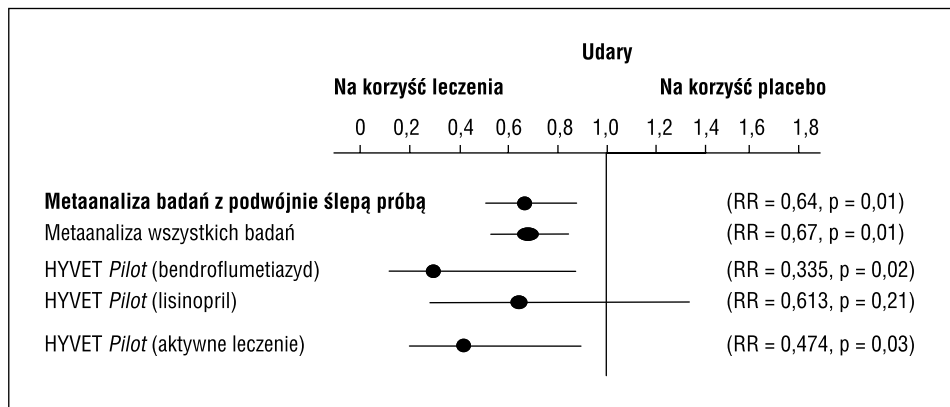
Na tej podstawie oszacowano względne ryzyko (RHR, *relative hazard rate*) wystąpienia różnych incydentów w grupie leczonej w porównaniu z grupą placebo, skorygowane względem wieku, płci i przebytego zawału serca oraz przebytego udaru mózgu. W obu grupach leczonych aktywnie osiągnięto podobne wyniki w zakresie śmiertelności. Wśród pacjentów leczonych diuretykiem RHR dla śmiertelności całkowitej wyniosło 1,31 (95-procentowy prze-

dział ufności [CI, *confidence interval*] 0,75–2,27), dla zgonów sercowych — 2,09 (95% CI 0,79–5,50) i 0,52 (95% CI 0,19–1,42) dla zgonów z powodu udaru mózgu. W grupie inhibitora ACE odpowiednie wartości RHR przedstawiają się następująco: 1,14 (95% CI 0,65–2,02), 1,40 (95% CI 0,50–3,92) i 0,60 (95% CI 0,23–1,55) (tab. I).

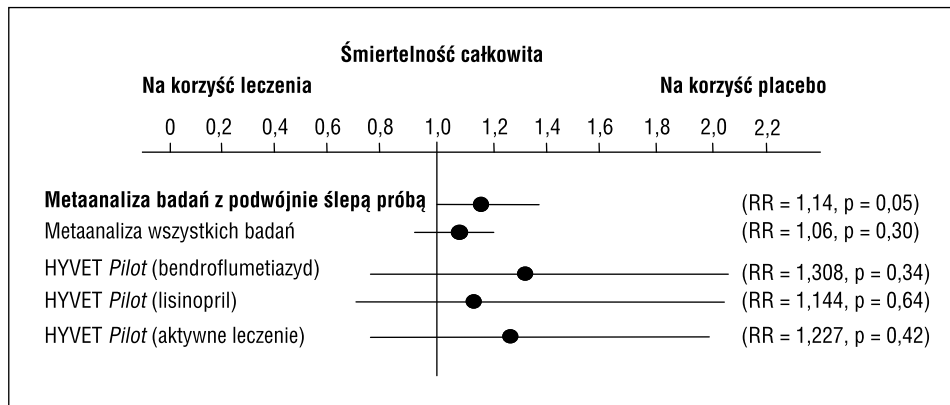
U pacjentów leczonych aktywnie zaobserwowano istotną redukcję ryzyka wystąpienia udarów zakończonych lub niezakończonych zgonem do 0,47 (95% CI 0,24–0,91; pacjentów = 0,02). Równocześnie ryzyko zgonu z wszystkich przyczyn zwiększyło się do 1,23 (95% CI 0,75–2,01), a zgonu z przyczyn sercowych do 1,13 (95% CI 0,66–1,94) przy redukcji ryzyka zgonu z powodu udaru do 0,56 (95% CI 0,25–1,26). Wynika z tego, że aktywne leczenie 1000 chorych przez rok zapobiegłoby 5–32 udarom mózgu przy równoczesnym zapobieżeniu 12 zgonom lub zwiększeniu ich liczby o 48. Można więc szacować, że w powyższej grupie 1000 chorych uniknięcie każdego 19 udarów (zakończonych lub niezakończonych zgonem) mogłoby równocześnie spowodować rocznie 20 zgonów niezwiązanych z udarem mózgu (ryc. 2, 3).

Wniosek

Uzyskane wyniki potwierdziły dotychczasowe wnioski dotyczące korzyści leczenia hipotensyjnego u pacjentów w wieku powyżej 80. roku życia. Obniżenie ciśnienia tętniczego wiązało się z redukcją ryzyka wystąpienia udaru mózgu, szczególnie przy stosowaniu diuretyku tiazydowego, ale nie wpływało istotnie na śmiertelność całkowitą i z przyczyn sercowo-naczyniowych, a nawet ujawniła się tendencja zwiększonej śmiertelności, niezależnie od rodzaju zastosowanego leku hipotensyjnego.



Rycina 2. Porównanie wyników badania HYVET *Pilot* w zakresie redukcji udarów mózgu z metaanalizami
Figure 2. Comparison of HYVET *Pilot* results of stroke reduction with those of the meta-analysis



Rycina 3. Porównanie wyników badania HYVET *Pilot* w zakresie zmniejszenia śmiertelności całkowitej z metaanalizami
Figure 3. Comparison of HYVET *Pilot* results of total mortality reduction with those of the meta-analysis

Badanie HYVET zostało zaprojektowane w celu oceny korzyści i ryzyka leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów w tej właśnie grupie wiekowej.

HYVET Study

Głównym celem badania była ocena prewencji zakończonych i niezakończonych zgonem udarów mózgu, a mianowicie oszacowanie, czy istnieje 35-procentowa różnica w wystąpieniu udarów mózgu między grupą leczoną a grupą placebo u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku ≥ 80 lat. Taki wynik byłby porównywalny z wynikami badań uzyskanymi w młodszych grupach wiekowych z nadciśnieniem tętniczym: redukcja o 36% u osób z nadciśnieniem tętniczym i o 30% u pacjentów z ISH. Całkowita wymagana liczba pacjentów dla uzyskania 90% siły i 1% istotności została obliczona na 2100 pacjentów, a czas badania określono na 5 lat.

Kryteria włączenia:

- kobiety lub mężczyźni w wieku ≥ 80 lat w czasie randomizacji;
- średnia SBP z dwóch pomiarów na siedząco, wykonanych przy różnych okazjach, w odstępie miesiąca (pierwszy pomiar powyżej miesiąca trwania fazy placebo) powinna wynosić 160–199 mm Hg. Wartość SBP mierzona na stojąco podczas ostatniej wizyty przed randomizacją musi wynosić ≥ 140 mm Hg;
- podobnie wartość DBP musi wynosić 90–109 mm Hg (faza V);
- do badania zakwalifikowano wszystkie grupy etniczne;
- dostarczenie formularza świadomej zgody na udział w badaniu przed rozpoczęciem fazy placebo.

Kryteria wyłączenia:

- złośliwe nadciśnienie tętnicze (krwotoki siatkówkowe, wysięki, obrzęki);
- jawna klinicznie zastoinowa niewydolność serca, wymagająca leczenia diuretykami lub inhibitora-

mi ACE. Akceptowani byli pacjenci leczeni wyłącznie digoksyną;

— niewydolność nerek (osoczowe stężenie kreatyniny $> 150 \mu\text{mol/l}$);

— udokumentowany krwotok mózgowy lub podopajęczynówkowy przebyty w ostatnich 6 miesiącach (nie wykluczano pacjentów z incydentami niedokrwiennymi mózgu i serca, pod warunkiem że byli oni stabilni neurologicznie i kardiologicznie);

— schorzenia z ograniczonym czasem przeżycia (choroby terminalne);

— znane wtórne nadciśnienie tętnicze (np. zwiększenie tętnicy nerkowej, przewlekła niewydolność nerek, zaburzenia endokrynologiczne);

— wole tarczycy;

— kliniczna diagnoza demencji;

— mieszkanie w domu opieki, ze stałym nadzorem wykwalifikowanej pielęgniarki;

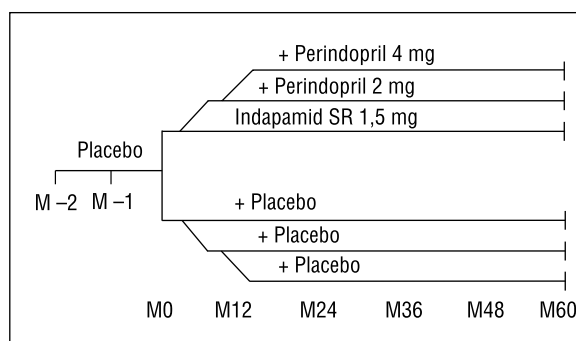
— przeciwwskazania do stosowania leków używanych w badaniu (np. stężenie potasu $< 3,5 \text{ mmol/l}$ [indapamid] lub $> 5,5 \text{ mmol/l}$ [perindopril]);

— niemożliwość chodzenia lub stania.

Schemat badania

Było to badanie randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Pacjenci przeszli 2-miesięczną fazę wstępną z placebo w celu stwierdzenia stałego podwyższenia ciśnienia tętniczego. Podczas tego okresu odstawiono wszystkie leki przeciwnadciśnieniowe i podawano jedną tabletkę placebo. Następnie pacjentów randomizowano do grupy leczonej aktywnie indapamidem SR 1,5 mg/dobę lub do grupy placebo. Docelowymi wartościami ciśnienia tętniczego były SBP $< 150 \text{ mm Hg}$ (pomiar na siedząco) i DBP $< 80 \text{ mm Hg}$ (pomiar na siedząco). Wartość SBP $\geq 150 \text{ mm Hg}$ (pomiar na siedząco) była akceptowana, jeśli SBP mierzone na stojąco nie przekraczało 120 mm Hg . W celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego leczenie hipotensyjne intensyfikowano według schematu (ryc. 4).

Pierwszą dawkę perindoprilu lub placebo podawano na noc. Chociaż pacjenci byli znacznie starsi, ostra hipotonia po pierwszej dawce nie była spodziewana, gdyż nie mieli oni klinicznej niewydolności serca wymagającej leczenia ani nadciśnienia w pozycji stojącej. Pacjenci mogli otrzymywać sam perindopril w dawce 2 mg lub 4 mg w przypadku braku odpowiedzi na indapamid SR 1,5 mg. Wartości SBP



Rycina 4. Schemat badania

Figure 4. Trial design

$> 209 \text{ mm Hg}$ lub DBP $> 109 \text{ mm Hg}$, mimo zastosowania 3. kroku, były powodem wykluczenia z badania.

Pierwszorzędowy punkt końcowy

Pierwszorzędowym punktem końcowym był udar mózgu definiowany jako ostre ogniskowe lub uogólnione zaburzenie funkcji mózgu z objawami trwającymi powyżej 24 godzin lub prowadzące do śmierci, przy nieistniejącej innej przyczynie niż naczyniowa.

Pozostałe punkty końcowe

Pozostałe punkty końcowe stanowiły:

- śmiertelność całkowita, śmiertelność sercowo-naczyniowa, śmiertelność sercowa;
- wystąpienie uszkodzenia siatkówki: wysięki, krwotok, tarcza zastoinowa;
- jawna niewydolność serca — wymagająca leczenia diuretykami, inhibitorami ACE lub wazodylatorami dłużej niż 3 miesiące;
- tętniak rozwarstwiający aorty piersiowej lub brzusznej;
- dwukrotny wzrost wyjściowego stężenia kreatyniny w osoczu;
- nagły zgon z nieznaną przyczyną;
- ostry zawał serca;
- złamania kości.

Wyniki badania HYVET zostaną ogłoszone w marcu bieżącego roku na zjeździe *American College of Cardiology* w Chicago.

Adres do korespondencji: lek. Paweł Uruski
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań
tel.: (061) 854-90-90, faks: (061) 854-90-86