

# Terapia hipotensyjna osób najstarszych — badanie HYVET przynosi odpowiedź na kluczowe pytania

Andrzej Tykarski

Pacjenci najstarsi, a pod tym określeniem rozumiemy tych, którzy przekroczyli 80. rok życia, to jedna z nielicznych grup pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, co do której istniały poważne wątpliwości, czy korzyści terapii hipotensyjnej przeważają nad ryzykiem. Przedstawione na Kongresie *American College of Cardiology* w Chicago i opublikowane niemal jednocześnie w prestiżowym periodyku medycznym *New England Journal of Medicine* [1] wyniki badania *Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET) stanowiły próbę rozstrzygnięcia tych wątpliwości i udzielenia ostatecznej odpowiedzi na pytania, czy i jak powinniśmy obniżać ciśnienie u pacjentów po 80. roku życia. Badanie zakończyło się sukcesem, przewidywanym wobec ogłoszonej przed kilkoma miesiącami decyzji Komitetu Sterującego o wcześniejszym zakończeniu badania, ale nieoczekiwanym z uwagi na wyniki dotychczasowych, nielicznych badań, subanaliz i metaanaliz dotyczących tej grupy wiekowej pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [2–4]. Aktywne leczenie diuretykiem tiazydopodobnym (indapamidem SR) z możliwością dołączenia inhibitora konwertazy angiotensyny (perindoprilu) spowodowało w trakcie średnio blisko dwu-letniej obserwacji istotne statystycznie zmniejszenie śmiertelności całkowitej o 21%, liczby udarów mózgu zakończonych zgonem o 39% i nowych przypadków niewydolności krążenia o 64%, a także bardzo silną tendencję w kierunku redukcji ryzyka wszystkich udarów mózgu (30%) i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (23%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Autorzy publikacji obliczyli, że dwuletnie stosowanie indapamidu SR przez 40 pacjentów, przez większość z nich (73%) w kombinacji z perindo-

prilem, ratowało jedno ludzkie życie, a zastosowanie takiej terapii u 94 pacjentów pozwalało uniknąć jednego epizodu udaru mózgu.

Badanie HYVET zasługuje jednak na szerszy komentarz ze względu na wagę pytań postawionych przez twórców tego badania, na nieoczekiwane w niektórych aspektach wyniki, które wzbogacają naszą dotychczasową wiedzę o leczeniu hipotensyjnym najstarszych pacjentów, a także ze względu na złożoność zagadnienia terapii hipotensyjnej w tej grupie wiekowej, co daje możliwość różnej interpretacji uzyskanych wyników i ich implementacji do praktyki klinicznej.

---

## Jakie podstawowe dylematy leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów po 80. roku życia istniały przed badaniem HYVET?

---

W badaniach epidemiologicznych prowadzonych u osób młodych oraz w średnim wieku zgodnie wykazano, że najmniejszą liczbę przypadków choroby wieńcowej i najniższe wskaźniki śmiertelności sercowo-naczyniowej obserwuje się u pacjentów z niskimi wartościami ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) [5]. W niektórych badaniach sugerowano jednak, że ta dodatnia zależność między ciśnieniem tętniczym a śmiertelnością sercowo-naczyniową ulega osłabieniu lub nawet odwróceniu u osób w bardzo zaawansowanym wieku [6]. W badaniach fińskich z 1990 roku ciśnienie tętnicze w zakresie 140–169/70–99 mm Hg wiązało się z najniższą śmiertelnością u osób 84–88-letnich [7]. Podobne wyniki przyniosła analiza Boshuizena i wsp.,

w której lepsze przeżycie osób w wieku 85 lat i starszych stwierdzono w przypadku wyjściowo wyższych wartości ciśnienia [3]. Warto pamiętać, że nadciśnienie tętnicze jest stwierdzane u 80% osób w tej grupie wiekowej, co sprawia, że analizy takie mogą być obciążone dużym marginesem błędu. Kanon wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego obserwowany wraz ze wzrostem SBP, DBP i ciśnienia tętna nie jest zatem tak jednoznaczny u osób po 80. roku życia.

Wątpliwości epidemiologiczne znajdowały swoje potwierdzenie w badaniach klinicznych dotyczących wpływu terapii hipotensyjnej na ryzyko sercowo-naczyniowe. O ile korzyści z leczenia nadciśnienia w populacji pacjentów w podeszłym wieku (> 65 rż.) w postaci redukcji udarów i incydentów sercowo-naczyniowych zostały dobrze udokumentowane w wielu badaniach i metaanalizach w ciągu ostatnich kilkunastu lat, to większość z tych badań wykluczała pacjentów  $\geq 80$  roku życia lub rekrutowała ich w zbyt małej liczbie, aby wykazać istotne korzyści u najstarszych pacjentów. W badaniu *European Working Party on Hypertension in the Elderly Trial* (EWPHE) spośród pacjentów w wieku powyżej 60 lat tylko 155 z 840 przekroczyło 80. rok życia i nie wykazano żadnych korzyści z leczenia pacjentów tej grupy wiekowej, a liczba zgonów z powodów sercowo-naczyniowych była nawet nieco większa wśród osób aktywnie leczonych w stosunku do grupy otrzymującej placebo. Podobnie w badaniu *Swedish Trial in Old Patients with Hypertension* (STOP-Hypertension), w którym spośród 1627 pacjentów w wieku 70–84 lat zaledwie 269 miało powyżej 80 lat, nie wykazano istotnych korzyści z leczenia w grupie wiekowej  $\geq 80$  lat. W badaniach, dotyczących pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym (ISH, *isolated systolic hypertension*), liczba pacjentów w wieku  $\geq 80$  lat była większa. W badaniu *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) wykazano 45% redukcję udarów, ale nie wykazano zmniejszenia śmiertelności u pacjentów w wieku powyżej 80 lat. W badaniu *Systolic Hypertension in Europe Trial* (Syst-Eur) wykazano korzyści z leczenia pacjentów w wieku  $\geq 80$  roku życia w postaci redukcji ryzyka udarów mózgu o 33%, a w konsekwencji wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych, jednak nie wykazano zmniejszenia śmiertelności całkowitej. Co więcej, subanaliza oceniająca wpływ terapii hipotensyjnej na śmiertelność w różnych podgrupach wiekowych wykazała ponad 40-procentowe zmniejszenie częstości zgonów u 60- i 70-latków i tendencję (11%) w kierunku zwiększenia śmiertelności w grupie 80-latków [8] (tab. I).

**Tabela I.** Wpływ leczenia hipotensyjnego w badaniu Syst-Eur na ryzyko zgonu i udaru mózgu w zależności od wieku pacjentów

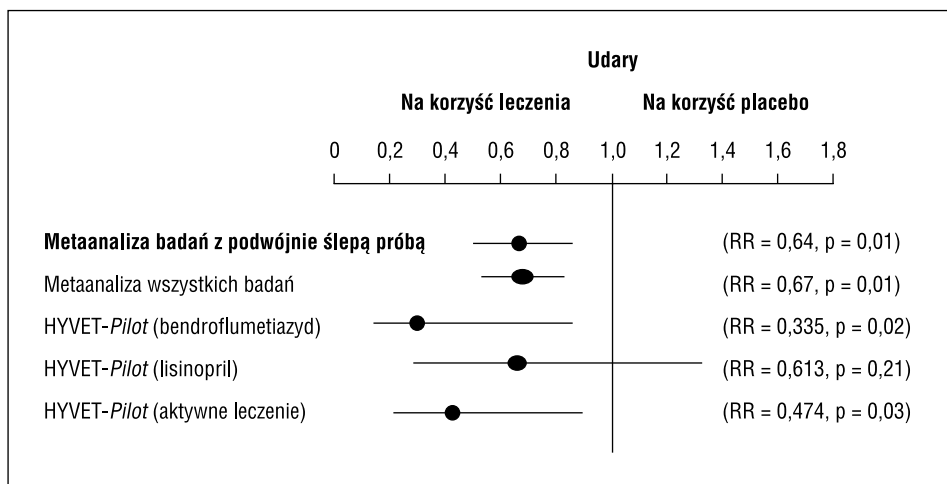
**Table I.** Effect of antihypertensive treatment on mortality and stroke risk according to patients age in the Syst-Eur study

Wiek	n	Ryzyko zgonu	Ryzyko udaru mózgu
60–69	2501	0,59*	0,46*
70–79	1753	0,58	0,54*
$\geq 80$	441	1,11	0,67
Wszyscy	4695	0,86	0,58*

Na podstawie: [8]

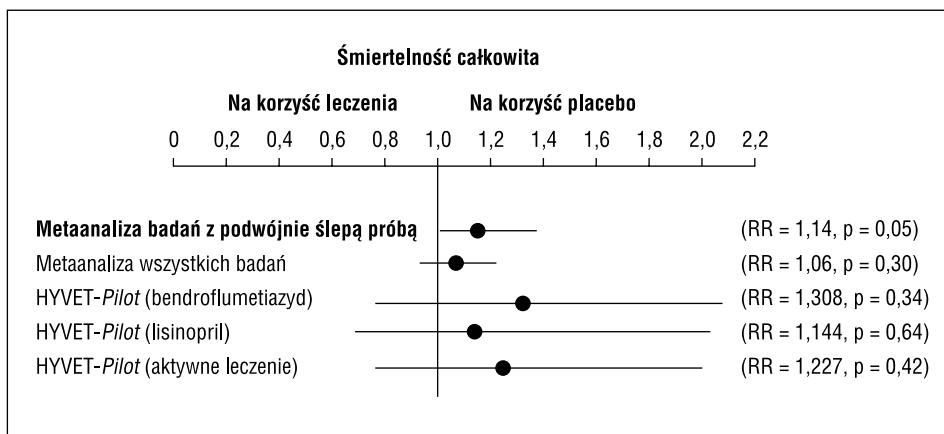
Podsumowując to zagadnienie metaanaliza dokonana przez Gueyffiera i wsp. na podstawie pochodzących z bazy INDANA danych z 7 dużych badań klinicznych z podwójnie ślełą próbą (kilkanaście tysięcy chorych) obejmowała w grupie aktywnie leczonych pacjentów zaledwie 874 osoby, a w grupie otrzymującej placebo — 794 osoby w wieku  $\geq 80$  lat [4]. W całej grupie liczącej 1670 chorych zdecydowaną większość (1176 osób) stanowili chorzy z ISH. Niewielka liczba chorych (496 osób) z nadciśnieniem o charakterze rozkurczowym nie pozwoliła na osobną analizę wśród pacjentów z tym typem nadciśnienia. Metaanaliza INDANA wykazała istotną 36-procentową redukcję udarów zakończonych i niezakończonych zgonem, redukcję wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych o 23% i redukcję ryzyka niewydolności serca o 42%. Jednocześnie jednak nie stwierdzono korzyści z leczenia w postaci redukcji zgonów sercowo-naczyniowych i — co istotne — odnotowano tendencję w kierunku zwiększenia śmiertelności całkowitej (14%). Ta metaanaliza sugerowała wprost, że w terapii hipotensyjnej osób najstarszych istnieje konieczność wyważenia decyzji w związku z istotnym redukowaniem ryzyka udarów mózgu, a jednocześnie możliwością zwiększenia śmiertelności.

Opisane wyżej wątpliwości znalazły potwierdzenie w wynikach badania *HYVET-Pilot*, jedynego przed badaniem *HYVET* programu oceniającego skutki terapii hipotensyjnej u najstarszych osób [2]. W badaniu tym porównywano terapię hipotensyjną opartą na diuretyku tiazydowym (bendroflumetiazyd 2,5 mg), inhibitorze konwertazy angiotensyny (lisinopril 2,5 mg) z grupą pozostającą bez leczenia. W grupie bendroflumetiazylu było 426 pacjentów, w grupie lisinoprilu — 431 osób, zaś w grupie kontrolnej — 426. Ciśnienie tętnicze obniżyło się średnio o 30/16 mm Hg w grupach leczonych aktywnie i o 7/5 mm Hg w grupie placebo. Obniżenie ciśnienia wiązało się z redukcją ryzyka wystąpienia udaru



**Rycina 1.** Wpływ leczenia hipotensyjnego na ryzyko udaru mózgu u pacjentów najstarszych — porównanie wyników metaanalizy INDANA oraz badania HYVET-Pilot

**Figure 1.** Effect of hypotensive treatment on the risk of stroke in very elderly patients — the comparison of the results of the INDIANA meta-analysis and the HYVET-Pilot study



**Rycina 2.** Wpływ leczenia hipotensyjnego na śmiertelność całkowitą u pacjentów najstarszych — porównanie wyników metaanalizy INDANA oraz badania HYVET-Pilot

**Figure 2.** Effect of hypotensive treatment on total mortality in very elderly patients — the comparison of the results of the INDIANA meta-analysis and the HYVET-Pilot study

mózgu o 53% (95-procentowy przedział ufności [CI, confidence interval] 0,24–0,91; p = 0,02), szczególnie przy stosowaniu diuretyku tiazydowego (ryc. 1), ale nie wpływało istotnie na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową, a nawet ujawniła się tendencja zwiększonej o 23% śmiertelności (95% CI 0,75–2,01) (ryc. 2) przy redukcji ryzyka zgonu z powodu udaru o 56% (95% CI 0,25–1,26), niezależnie od rodzaju zastosowanego leku hipotensyjnego.

W późniejszych latach zostały zakończone projekty *International Nifedipine Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT)*, *Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 (STOP-2)*, *Nordic Diltiazem (NORDIL)*, w których porównywano wpływ różnych leków hipotensyjnych

na powikłania sercowo-naczyniowe. Niestety, mimo że w badaniach tych średni wiek populacji był wysoki, w żadnym z nich nie analizowano szczegółowo efektów terapeutycznych u osób bardzo starych.

Podsumowując, zarówno wyniki badań epidemiologicznych, jak i poprzedzających badanie HYVET programów klinicznych sugerowały, że leczenie hipotensyjne osób w wieku powyżej 80. roku życia z jednej strony powoduje zmniejszenie ryzyka udaru mózgu, w tym zgonu związanego z udarem mózgu, a także redukuje ryzyko rozwoju niewydolności krążenia, z jednak drugiej strony wiąże się z tendencją do większej śmiertelności całkowitej. Tym samym konieczność terapii hipotensyjnej najstarszych pacjentów nie mogła być jednoznacznie rekomendowana.

## Jakie są potencjalne przyczyny mniejszych korzyści z terapii hipotensyjnej u najstarszych osób w dotychczasowych badaniach klinicznych?

Najpierw wyjaśnienia wymaga słaba lub wręcz odmienna niż w innych grupach wiekowych zależność między wysokością ciśnienia tętniczego a śmiertelnością całkowitą u najstarszych osób. Najnowsze obserwacje wykazały, że odwrotna zależność między wartościami ciśnienia i śmiertelnością całkowitą u osób po 85. roku życia wiąże się przede wszystkim z większą liczbą zgonów u pacjentów z niskim ciśnieniem tętniczym [9]. Przypuszcza się, że niskie ciśnienie w późnej starości może być wynikiem ciężkich schorzeń (nowotwory, wyniszczenie), które bardzo mocno wpływają na niekorzystne rokowanie. Równocześnie, większość czynników ryzyka zgonu występuje częściej u osób z niskim DBP, co wzmacnia hipotezę, że niskie ciśnienie tętnicze jest raczej konsekwencją złego stanu zdrowia niż *per se* czynnikiem przyczynowym ryzyka sercowo-naczyniowego. Ponadto, u najstarszych osób szczególnie często występuje postać ISH, dla którego charakterystyczne jest gorsze rokowanie związane z niskim ciśnieniem rozkurczowym.

Przyczyny braku korzyści w zakresie zmniejszania śmiertelności związanych z terapią hipotensyjną u najstarszych osób w dotychczasowych badaniach klinicznych mogą być złożone. Po pierwsze, nie można wykluczyć, że do badań włączano pochopnie pacjentów obłożnie chorych, z ciężkimi schorzeniami pozakardiologicznymi, u których obniżenie ciśnienia tętniczego zwiększało ryzyko zgonu z powodu schorzenia podstawowego. Inną grupą najstarszych pacjentów, która mogła rzutować na uzyskane wyniki są osoby z zespołem słabości (*frailty*). Zespół ten rozpoznaje się w przypadku obecności co najmniej 3 z 5 kryteriów zastosowanych w *Cardiovascular Health Study* (CHS): spadek masy ciała o 10 funtów lub 5% masy ciała w ciągu ostatniego roku, zmniejszenie aktywności fizycznej, osłabienie siły mięśniowej (badane siłą uścisku dłoni), mała (wolna) szybkość chodu i zmęczenie, wycieńczenie czy wyczerpanie [10]. W CHS częstość występowania zespołu słabości powyżej 65. roku życia wynosi 6,9%, ale w podgrupie 80-latków i starszych sięgała 30%. W innym badaniu dotyczącym osób powyżej 65. roku życia częstość tego zespołu wynosiła około 5% osób, a powyżej 95. roku życia już około 56% [11]. W wielu prospektywnych badaniach klinicznych udowodniono zależność między obecnością zespołu słabości a przeżyciem pacjenta. Jedno z takich badań dotyczyło pacjentów powyżej 80. roku życia, w których stwierdzono zależność

umieralności od wskaźnika *frailty* (FI, *frailty index*) [12]. W ocenie korzyści płynących z leczenia nadciśnienia tętniczego u osób starszych istotne wydaje się właściwe rozpoznanie zespołu słabości i innych czynników wpływających na rokowanie, co pozwoli na wyodrębnienie z populacji osób w podeszłym wieku grupy o gorszym rokowaniu, szczególnie podatnych na wystąpienie działań niepożądanych terapii hipotensyjnej. U tych pacjentów terapia hipotensyjna prawdopodobnie przynosi mniejsze korzyści lub wręcz szkodzi.

Pacjenci w najstarszym wieku są szczególnie narażeni na nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego pod wpływem terapii hipotensyjnej ze względu na postępujące wraz z wiekiem upośledzenie mechanizmów kompensacyjnych, na przykład funkcji baroreceptorów aorty i tętnicy szyjnej. Jednocześnie u osób starszych szczególnie często współistnieją z nadciśnieniem tętniczym inne schorzenia: choroba wieńcowa, przebyty udar mózgu, upośledzenie funkcji nerek, jednostronne/obustronne zwężenie tętnic nerkowych, miażdżycza zarostowa tętnic kończyn dolnych czy hipotonia ortostatyczna. W konsekwencji ryzyko nadmiernego obniżenia ciśnienia, szczególnie DBP jest u nich większe i obciążone większymi konsekwencjami (zjawisko krzywej J).

Również częstość schorzeń związanych z innymi układami niż sercowo-naczyniowy — cukrzyca, demencja, zaburzenia widzenia i słuchu, choroba zwyrodnieniowa stawów — jest szczególnie duża u najstarszych osób. Upośledzają one w znacznym stopniu funkcjonowanie i sprawność samoobsługową osób w bardzo podeszłym wieku. Spośród pacjentów powyżej 80. roku życia 88% ma jedną lub więcej chorób przewlekłych, w tym 31% — 4 lub więcej, a u osób powyżej 85. roku życia obserwuje się średnio około 3 schorzenia przewlekłe [13]. Konieczność leczenia tych schorzeń dodatkowych sprawia, że u osób starszych częste jest zjawisko polipragmazji, a tym samym wzrasta ryzyko interakcji lekowych i wystąpienia objawów ubocznych terapii hipotensyjnej [14].

Kolejna przyczyna niejednoznacznych korzyści terapii hipotensyjnej u najstarszych osób wykazana w metaanalizie INDANA może wynikać z faktu, że w większości badania włączone do tej metaanalizy oparte były na terapii klasycznymi diuretykami tiazydowymi i beta-adrenolitykami. Terapia diuretykami tiazydowymi jest obciążona ryzykiem wystąpienia hipokaliemii, na którą serce pacjentów w najstarszym wieku może być szczególnie wrażliwe. Natomiast beta-adrenolityki wykazują mniejszą niż inne grupy leków hipotensyjnych efektywność w redukcji ryzyka udarów mózgu — najczęstszego powikłania sercowo-naczyniowego i przyczyny zgonów u pacjentów po 80. roku życia.

**Podsumowując, włączanie do dotychczasowych badań pacjentów z ciężkimi schorzeniami pozakar-**

diologicznymi i pacjentów z zespołem słabości (*frailty*), szczególnie wrażliwość na hipotonię polekową wynikającą z upośledzonej funkcji baroreceptorów przy zwiększonej częstości powikłań wieńcowych (krzywa J), schorzenia towarzyszące i związana z tym polipragmazja ze zwiększonym ryzykiem interakcji lekowych, a także oceniana dotychczas terapia oparta na starszych grupach leków — diuretykach tiazydowych (hipokaliemia) i beta-adrenolitykach (mniejsza efektywność prewencji udarów), to potencjalne przyczyny mniejszych korzyści z terapii hipotensyjnej u najstarszych osób w dotychczasowych badaniach klinicznych

### Dlaczego badanie HYVET odniosło sukces?

Wyniki uzyskane w badaniu HYVET są rzeczywiście nieoczekiwane korzystne w świetle przedstawionych wyżej poprzednich obserwacji. Aktywne leczenie diuretykiem tiazydopodobnym (indapamidem SR) z możliwością dołączenia inhibitora konwertazy angiotensyny (perindoprilu) spowodowało w trakcie średnio blisko dwuletniej obserwacji istotne statystycznie zmniejszenie śmiertelności całkowitej o 21%, liczby udarów mózgu zakończonych zgonem o 39% i nowych przypadków niewydolności krążenia o 64%, a także bardzo silną tendencję w kierunku redukcji ryzyka wszystkich udarów mózgu (30%) i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (23%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Analizując metodykę badania HYVET, wydaje się, że uniknięto w nim wielu błędów, które stały się udziałem poprzednich badań. Pierwszy aspekt to rozsądny dobór pacjentów z nadciśnieniem skurczowym umiarkowanym do ciężkiego, a jednocześnie stosunkowo wysokim DBP (95, a później 90 mm Hg). Jednocześnie warunkiem dopuszczenia do badania było SBP na stojąco co najmniej 140 mm Hg, a więc pacjenci wykazywali relatywną sprawność mechanizmów baroreceptorowych zabezpieczających przed hipotonią ortostatyczną, ale także polekową. W połączeniu z realistycznie zaplanowanym docelowym ciśnieniem (< 150/80 mm Hg) stwarzało to szansę na uniknięcie epizodów niedokrwienych związanych z hipotonią lub nadmiernym izolowanym obniżeniem DBP. Wytyczne leczenie nadciśnienia tętniczego zakładają to samo ciśnienie docelowe poniżej 140/90 mm Hg dla wszystkich grup wiekowych, jednak u najstarszych pacjentów z uwagi na postępującą sztywność aorty, uzyskanie SBP poniżej 140 mm Hg jest bardzo trudne i często obciążone jednoczesnym, nad-

miernym obniżeniem DBP do wartości uznawanych za niekorzystne, bo prowadzących do spadku przepływu wieńcowego (< 65 mm Hg).

Kolejna przyczyna to stosunkowo szerokie jak na grupę pacjentów powyżej 80. roku życia kryteria wykluczenia, zakładające brak chorób terminalnych, sprawność fizyczną pozwalającą na przyjmowanie pozycji stojącej, brak niewydolności serca i zachowaną sprawność mentalną. Tym samym w badaniu nie uczestniczyły opisane wyżej grupy pacjentów, które nie odnoszą prawdopodobnie korzyści z terapii hipotensyjnej (obłożnie chorzy i/lub z zespołem słabości). Zapewne w związku z tym, choć nie stanowiło to kryterium wykluczającego, pacjenci badania HYVET stosunkowo rzadko mieli przeżyty incydent sercowo-naczyniowy i cukrzycę. W wielu badaniach klinicznych młodszych grup wiekowych w nadciśnieniu tętniczym dobór pacjentów bez schorzeń współistniejących stwarza problemy z wykazaniem korzyści ocenianego leczenia ze względu na niską częstość zgonów i incydentów sercowo-naczyniowych w grupie placebo. W badaniu HYVET u pacjentów najstarszych, z uwagi na dużą śmiertelność bezwzględną w tej grupie wiekowej, taki dobór relatywnie „zdrowszej” populacji mógł się przyczynić do uzyskania korzyści leczenia hipotensyjnego.

Z pewnością istotną przyczyną dobrych wyników badania HYVET mógł być również dobór leków hipotensyjnych. Lek pierwszego rzutu — indapamid SR — nie jest klasycznym diuretykiem tiazydowym; posiada dodatkowe właściwości wazodylatoryjne, istotne w patogenezie, najczęściej niskoreninowego, nadciśnienia w podeszłym wieku. Posiada on również udokumentowane działanie neuroprotektoryjne w prewencji wtórnej udaru mózgu (PATS, *Post-Stroke Antihypertensive Treatment Study*), podstawowego powikłania sercowo-naczyniowego u najstarszych pacjentów [15]. Ponadto, indapamid SR rzadziej prowadzi do rozwoju istotnej klinicznie hipokaliemii, która mogła być jedną z istotnych przyczyn braku korzyści klinicznych w zakresie śmiertelności ogólnej w poprzednich badaniach u pacjentów najstarszych. Z tego względu wybór leku drugiego rzutu — perindoprilu — mógł mieć również istotne znaczenie z uwagi na przeciwstawne z diuretykiem działanie inhibitorów konwertazy angiotensyny na stężenie potasu. Ponadto skojarzenie tych dwóch leków (indapamid + perindopril) wykazało skuteczność w prewencji wtórnej udaru mózgu (redukcja ryzyka o 43%) w badaniu *Perindopril Protection aGainst REcurrent Stroke Study* (PROGRESS) [16]. W badaniu HYVET ponad 73% pacjentów w grupie leczonej aktywnie korzystała ze skojarzenia tych dwóch leków.

Podsumowując, właściwy dobór pacjentów bez schorzeń terminalnych i zespołu słabości oraz charakteryzujących się relatywnie mniejszym ryzykiem sercowo-naczyniowym w porównaniu z całą populacją najstarszych osób, rozsądne wyznaczenie docelowego ciśnienia, pozwalające uniknąć nadmiernego obniżenia DBP oraz dobór badanych leków (indapamid + perindopril) o uzupełniających się właściwościach i udokumentowanym działaniu neuroprotektoryjnym to potencjalne przyczyny bardzo korzystnych wyników badania HYVET.

### **Czy dla wyników badania HYVET można przyjąć zasadę efektu klasy?**

Mało popularna w dobie EBM (*evidence based medicine*) zasada efektu klasy oznacza, że wykazanie korzyści leku danej grupy w określonej sytuacji klinicznej rozciąga się na wszystkie leki tej grupy. Niezależnie od kwestionowania tej zasady na gruncie twierdzenia, że każdy lek dopuszczony do określonego wskazania klinicznego powinien wykazać swoją skuteczność kliniczną, istnieją liczne przykłady braku efektu klasy w badaniach klinicznych dotyczących pacjentów wysokiego ryzyka. Dowodem bezpośrednim są badania *head to head*, na przykład przewaga karwedilolu nad metoprololem w badaniu *Carvedilol or Metoprolol European Trial* (COMET) w niewydolności krążenia, a dowodem pośrednim uzyskane korzyści kliniczne zastosowania perindoprilu w stabilnej chorobie wieńcowej (EUROPA, *European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in patients with stable coronary Artery disease*) przy braku takich korzyści podczas stosowania trandolaprilu (PEACE, *Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme*). Spośród wielu badań klinicznych w nadciśnieniu tętniczym w większości potwierdzono jednakowe działanie różnych grup leków w zakresie najistotniejszych twardych punktów końcowych (ALHATT [*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*], NORDIL, ANBP-2 [*Second Australian National Blood Pressure Study*], STOP-2 [*Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2*], INVEST [*International Verapamil-Trandolapril Study*], VALUE [*Valsartan Antihypertensive long-term use evaluation*], ONTARGET [*Ongoing Telmisartan alone and in combination with Ramipril global endpoint trial*]) ze względu na relatywnie mniejsze ryzyko sercowo-naczyniowe. W badaniach dotyczących chorych z nadciśnieniem tętniczym o wyższym ryzyku sercowo-naczyniowym, na przykład z przerostem lewej komory (LIFE [*Losartan Intervention For End-*

*point reduction in hypertension*]) — losartan lepszy niż atenolol), z przebyłym udarem mózgu (MOSES [*Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention*]) — eprosartan lepszy niż nitrendipina) lub w przypadku oceny dwóch leków „nowszych” *vs.* dwa leki „starsze” (ASCOT — amlodipina z perindoprilem lepsza niż atenolol z bendroflumetiazidem) znajdujemy jednak przykłady przewagi jednego schematu leczenia nad drugim. Badania te nie porównały jednak leków z tej samej grupy, a więc nie pozwalają podważać zasady efektu klasy.

Natomiast w przypadku leczenia hipotensyjnego w populacji najstarszych pacjentów można znaleźć dowody pośrednie na brak efektu klasy. Zarówno subanalizy starszych badań klinicznych z wykorzystaniem diuretyków i beta-adrenolityków, których podsumowaniem jest metaanaliza INDANA, jak i badanie HYVET-*Pilot* oparte na klasycznym diuretyku tiazydowym lub inhibitorze konwertazy angiotensyny (lisinoprilu lub enalaprilu) nie wykazały korzyści terapii hipotensyjnej w zakresie zmniejszenia śmiertelności ogólnej, ale nawet tendencję w kierunku zwiększenia ryzyka zgonu. Natomiast badanie HYVET oparte na diuretyku tiazydopodobnym w skojarzeniu z inhibitorem konwertazy angiotensyny — perindoprilem — jest pierwszym i jedynym badaniem klinicznym wykazującym korzyści terapii zarówno w zakresie śmiertelności ogólnej, jak i redukcji ryzyka udarów mózgu oraz rozwoju niewydolności krążenia. Mając w pamięci omówione wyżej przyczyny metodologiczne sukcesu badania HYVET, odmienne wyniki mogą być również spowodowane różnicami między ocenianymi lekami z tej samej grupy. W przypadku indapamidu chodzi o mniejsze ryzyko hipokaliemii i dodatkowy efekt wazodylatacyjny, a w przypadku perindoprilu o mniejsze ryzyko hipotonii w porównaniu z innymi inhibitorami konwertazy angiotensyny, co sugerują wcześniejsze badania prowadzone u pacjentów z niewydolnością serca.

Różnica w zakresie wpływu testowanych terapii hipotensyjnych na śmiertelność może również wynikać z odmiennego profilu obniżenia SBP i DBP. Z porównania bezwzględnego efektu hipotensyjnego klasycznego diuretyku tiazydowego w badaniu HYVET-*Pilot* i diuretyku tiazydopodobnego (indapamidu) w głównym badaniu HYVET wynika, że przy tym samym obniżeniu SBP o 29,5 mm Hg spadek DBP wyniósł odpowiednio 15,6 i 12,9 mm Hg. Efekt hipotensyjny skorygowany o spadek ciśnienia w grupie kontrolnej w badaniu HYVET-*Pilot* wyniósł 22/11 mm Hg, a więc proporcja dla obu ciśnień wynosiła 2:1, natomiast w badaniu HYVET 15/6 mm Hg, a więc proporcja dla obu ciśnień wynosiła blisko 3:1.

Bardzo prawdopodobne, że w terapii hipotensyjnej najstarszych osób, a z pewnością w terapii osób z ISH, a takich było w badaniu HYVET 30%, najkorzystniejsze jest efektywne obniżenie SBP przy relatywnie niedużym wpływie na DBP. I w tym względzie terapia indapamid + perindopril zastosowana w badaniu HYVET przewyższała terapie oceniane w badaniu HYVET-Pilot.

Podsumowując, odmienne wyniki badań nad wpływem terapii hipotensyjnej na śmiertelność ogólną u pacjentów w wieku powyżej 80. roku życia nie pozwalają przyjąć w tym wypadku zasady efektu klasy, a zatem wniosek z badania HYVET o pełnych korzyściach z leczenia nadciśnienia tętniczego najstarszych pacjentów dotyczy jedynie indapamidem SR z możliwością dołączenia perindoprilu.

### Jakie implikacje kliniczne wynikają z badania HYVET?

Aktualne wytyczne leczenia nadciśnienia tętniczego albo pomijały problem terapii osób po 80. roku życia (JNC 7), albo stwierdzały wprost, że korzyści leczenia w tej grupie wiekowej nie są udowodnione (NICE-BHS 2006), lub też zalecały zgodnie ze zdrowym rozsądkiem kontynuowanie terapii rozpoczętej przed 80. rokiem życia (ESH/ESC 2007), co przy ówczesnym stanie wiedzy było stanowiskiem wyważonym.

Badanie HYVET przynosi odpowiedź na 4 kluczowe pytania w terapii hipotensyjnej osób najstarszych: czy leczyć?, kogo leczyć?, jakie przyjąć docelowe wartości ciśnienia tętniczego? i czym leczyć? (tab. II). Odpowiednio dobrane leczenie hipotensyjne, u określonych najstarszych pacjentów, przy rozsądnie przyjętym docelowym ciśnieniu przynosi jednoznaczne korzyści w postaci redukcji śmiertelności całkowitej, redukcji ryzyka udaru mózgu i rozwoju

niewydolności krążenia, co oznacza, że terapię hipotensyjną w tej grupie wiekowej należy nie tylko kontynuować, ale również rozważyć jej włączenie u pacjentów dotychczas nieleczonych.

**Kogo leczyć?** Analiza populacji badania HYVET wskazuje, że korzyści z terapii hipotensyjnej można się spodziewać u najstarszych pacjentów bez chorób terminalnych, z wykluczeniem obłożnie chorych i/lub z zespołem słabości, sprawnych mentalnie, a jednocześnie sprawnych fizycznie na tyle, by przyjmować pozycję stojącą, co pozwala na ocenę sprawności mechanizmów baroreceptorowych zabezpieczających przed hipotonią. Z dużym uproszczeniem, przy podejmowaniu decyzji o leczeniu hipotensyjnym najstarszych osób przydatna może być prosta zasada: u pacjenta, który przyszedł do gabinetu lekarskiego i ma nadciśnienie tętnicze należy rozważyć leczenie, u pacjenta, którego odwiedza się w domu ponieważ jest przewlekle, obłożnie chory — raczej nie. Natomiast przy podejmowaniu decyzji o włączeniu leków hipotensyjnych nie trzeba kierować się oceną globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, ponieważ pacjenci badania HYVET stosunkowo rzadko charakteryzowali się przebyłym incydentem sercowo-naczyniowym czy cukrzycą, ale bezwzględne ryzyko w tej grupie wiekowej jest zawsze bardzo wysokie.

**Jakie przyjąć docelowe wartości ciśnienia?** Dotychczas przyjmowano, że cel leczenia pacjentów w podeszłym wieku, w tym również najstarszych, jest taki sam jak w innych grupach wiekowych, a więc poniżej 140/90 mm Hg. Jednocześnie wytyczne sugerowały, że przejściowo dopuszczalne jest utrzymywanie SBP w granicach 140–160 mm Hg. Wydaje się, że wobec wyników badania HYVET rozsądne jest przyjęcie dla najstarszych pacjentów docelowego ciśnienia założonego w tym badaniu, czyli poniżej 150/80 mm Hg, co może przynieść omówione wyżej korzyści praktyczne. Warto zauważyć, że połowa pacjentów uzyskała docelowe wartości ciśnienia, a jednocześnie uzyskane ciśnienie docelowe było znacznie niższe w badaniu HYVET niż w badaniu HYVET-Pilot, odpowiednio: 143,5/78 i 152/84 mm Hg.

**Czym leczyć?** Zalecenia europejskie z 2007 roku sugerują rozpoczynanie terapii hipotensyjnej u pacjentów w podeszłym wieku od diuretyku tiazydowego lub antagonisty wapnia. Takie podejście ma raczej uzasadnienie patogenetyczne (nadciśnienie niskoreninowe u osób starszych) niż wynikające z wyników dużych badań klinicznych, ponieważ w żadnym z badań nie wykazano przewagi leków z tych dwóch grup nad lekami blokującymi układ renina-angiotensyna. Wykazano jedynie mniejszą skuteczność beta-adrenolityków. Zalecenia te nie znajdują zastosowania w szczególnej populacji pa-

**Tabela II.** Zasady leczenia hipotensyjnego pacjentów najstarszych w świetle wyników badania HYVET

**Table II.** Principles of hypotensive treatment in very elderly patients in the light of the HYVET study results

1. **Kogo leczymy?** Pacjentów w dobrym ogólnym stanie zdrowia (bez chorób terminalnych i zespołu słabości), raczej chodzących, ale bez względu na globalne ryzyko sercowo-naczyniowe
2. **Do jakich wartości dążymy?** Poniżej 150/80 mm Hg
3. **Czy leczymy?** Tak. Nie tylko kontynuujemy dotychczasowe leczenie hipotensyjne, ale także rozważamy włączenie leków u chorych dotychczas nieleczonych
4. **Czym leczymy?** Zgodnie zasadami EBM rozpoczynamy od indapamidem SR z ewentualnym dołączeniem perindoprilu

cientów w wieku powyżej 80. roku życia. Jedynym badaniem wykazującym zmniejszenie śmiertelności pod wpływem terapii hipotensyjnej w tej grupie wiekowej jest badanie HYVET z zastosowaniem diuretyku tiazydopodobnego i inhibitora konwertazy angiotensyny. Ponieważ jednak odmienne wyniki badań nad wpływem terapii hipotensyjnej na śmiertelność ogólną u pacjentów powyżej 80. roku życia nie pozwalają przyjąć w odniesieniu do wyników badania HYVET zasady efektu klasy, terapią z wyboru o udokumentowanych pełnych korzyściach u najstarszych pacjentów jest zastosowanie indapamidu SR z możliwością dołączenia perindoprilu.

## Piśmiennictwo

1. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. i wsp. for the HYVET Study Group treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: DOI:10.1056/NEJMoa0801369.
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.
3. Boshuizen H.C., Izaks G.J., van Buuren S., Ligthart G.J. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older: a community based study. *Br. Med. J.* 1998; 316: 1780–1784.
4. Gueyffier F., Bulpitt C., Boissel J.P. i wsp. for the INDANA group. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999; 353: 793–798.
5. Prospective Studies Collaboration: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–1913.
6. Greenberg J.A. Removing confounders from the relationship between mortality risk and systolic blood pressure at low and moderately increased systolic blood pressure. *J. Hypertens.* 2003; 21: 49–56.
7. Heikinheimo R.J., Haavisto M.V., Kaarela R.H. i wsp. Blood pressure in the very old. *J. Hypertens.* 1990; 8: 361–367.
8. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. i wsp. Subgroup and per-protocol analysis of the randomized European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Arch. Int. Med.* 1998; 158: 1681–1691.
9. Boutitie F., Gueyffier F., Pocock S., Fagard R., Boissel J.P. for the INDANA Project Steering Committee J-Shaped Relationship between Blood Pressure and Mortality in Hypertensive Patients: New Insights from a Meta-Analysis of Individual-Patient Data. *Ann. Intern. Med.* 2002; 136: 438–448.
10. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. i wsp. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2001; 56: M146–M157.
11. Brody K.K., Johnson R.E., Ried L.D. Evaluation of a self-report screening instrument to predict frailty outcomes in aging populations. *Gerontologist* 1997; 37 (2): 182–191.
12. Rockwood K., Abeysondera M.J., Mitnitski A. How should we grade frailty in nursing home patients? *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2007; 8 (9): 595–603.
13. Wolff J.L., Starfield B., Anderson G. Prevalence, expenditures and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch. Int. Med.* 2002; 162: 2269–2279.
14. Tinetti M.E., Bogardus Jr S.E., Agostini J.V. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2870–2874.
15. PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. *Chin. Med. J.* 1995; 108: 710–717. RT
16. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041. RT