

Badanie HYVET – leczenie nadciśnienia tętniczego u osób powyżej 80. roku życia

Commentary to the article:

Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-98.

Julita Zalewska

Międzyleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa

Kardiologia Pol 2008; 66: 805-806

W dotychczasowych badaniach dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego osoby po 80. roku życia były reprezentowane w zbyt małym stopniu, by móc wyciągnąć z tego wiarygodne wnioski dotyczące korzyści i bezpieczeństwa takiego postępowania.

Badanie HYVET to badanie kliniczne z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą, z grupą kontrolną przyjmującą placebo. Zostało ono przeprowadzone w 195 ośrodkach w 13 krajach, m.in. Europy, Azji, Australii, a także Afryki Północnej.

Do badania włączono chorych >80. roku życia ze skurczowym ciśnieniem tętniczym >160 mmHg. Kryteria wyłączenia z badania obejmowały: obecność przeciwwskazań do stosowania badanych leków, oporne lub wtórne nadciśnienie tętnicze, wystąpienie udaru krwotocznego mózgu w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania, niewydolność serca wymagającą leczenia hipotensyjnego, a także występowanie podwyższonych wartości kreatyniny (>150 µmol/l; 1,7 mg/dl) oraz nieprawidłowych stężeń potasu (<3,5 mmol/l lub >5,5 mmol/l). Do kryteriów wyłączenia z badania zaliczono także rozpoznanie dny moczanowej, demencji lub konieczność stałej opieki pielęgniarstwa.

Przed zrandomizowaniem chorych do badania zalecono odstawienie wszystkich leków hipotensyjnych i zastąpienie ich pojedynczą dawką placebo przez minimum 2 mies., następnie podczas 2 kolejnych wizyt kontrolowano wartość ciśnienia tętniczego w pozycji zarówno stojącej, jak i siedzącej, w sposób standaryzowany. Chorych randomizowano do badania, gdy wartości skurczowego ciśnienia tętniczego mieściły się w granicach 160–199 mmHg. Randomizację przeprowadzano ze względu na wiek (80–89 lat i >90 lat) i płeć.

Z powodu włączenia do badania dodatkowo chorych z izolowanym rozkurczowym nadciśnieniem tętniczym zwiększyła się średnia wartość rozkurczowego ciśnienia

tętniczego z 90–109 mmHg na początku badania do >110 mmHg w 2003 r.

Po randomizacji chorzy otrzymywali bądź indapamid o powolnym uwalnianiu w dawce 1,5 mg, bądź placebo. W razie nieosiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego do leczenia dołączano peryndopryl w dawce 2 lub 4 mg lub placebo. Za docelowe požądane wartości ciśnienia tętniczego uznano ciśnienie skurczowe <150 mmHg, a rozkurczowe <80 mmHg.

Konieczność dołączenia do terapii kolejnego leku hipotensyjnego przez >3 mies. lub dwukrotne stwierdzenie wartości ciśnienia tętniczego >220 mmHg i 110 mmHg mimo stosowania maksymalnych dawek badanych leków powodowały wykluczenie chorego z badania z podwójnie ślepą próbą i przeniesienie go do badania prowadzonego w sposób jawny.

Ocenę wyników leczenia przeprowadzano co 3 mies. w pierwszym roku trwania badania i co 6 mies. w kolejnych latach obserwacji.

Za pierwotny punkt końcowy uznano wystąpienie udaru mózgu z jakiegokolwiek przyczyny. Założenie to nie obejmowało incydentów przemijających zaburzeń krążenia mózgowego (TIA). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zgon z powodów sercowo-naczyniowych, sercowych i z powodu udaru mózgu. Za zgon z przyczyn sercowych uznano zgon w przebiegu zawału serca, niewydolności serca, a także nagły zgon.

Do badania w fazie placebo włączono 4761 osób w wieku 80–105 lat (73% chorych – 80–84 lat; 22,4% chorych – 85–89 lat; 4,6% chorych – >90 lat), spośród których 3845 chorych zrandomizowano do 2 grup (1933 – aktywne leczenie, 1912 – placebo). Ponad 90% badanych miało postawioną diagnozę nadciśnienia tętniczego przed włączeniem do badania, z czego 30% chorych nie było leczonych z te-

Adres do korespondencji:

lek. med. Julita Zalewska, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, ul. Bursztynowa 2, 04-749 Warszawa, tel.: +48 22 823 47 50

go powodu. Dodatkowo u 11,8% osób współwystępowała choroba wieńcowa, a u 6,9% cukrzyca.

Mediana czasu obserwacji wyniosła 1,8 roku (średnio – 2,1; 0–6,5 roku). W grupie chorych leczonych aktywnie okres obserwacji wyniósł 4159 osobolat, natomiast w grupie chorych przyjmujących placebo – 3964 osobolata. W grupie placebo do zamknięcia badania 220 chorych przeszło do badania otwartego.

Po 2 latach obserwacji zauważono redukcję wartości skurczowego ciśnienia tętniczego badanego w pozycji siedzącej o średnio (\pm SD) 29,5 \pm 15,5 mmHg i rozkurczowego o 12,9 \pm 9,5 mmHg w grupie leczonej aktywnie, natomiast w grupie otrzymującej placebo wartości ciśnienia skurczowego spadły o 14,5 \pm 18,5 mmHg, a rozkurczowego o 6,8 \pm 10,5 mmHg.

Zaobserwowano różnicę wartości ciśnienia tętniczego – 15,0/6,1 mmHg w dwóch badanych grupach przez okres 2 lat. Po 2 latach obserwacji w grupie leczonej aktywnie docelowe wartości ciśnienia tętniczego osiągnięto u 48,0% badanych vs 19,9% badanych w grupie przyjmującej placebo ($p < 0,001$). Wśród badanych 25,8% otrzymywało monoterapię indapamidem w dawce 1,5 mg/dobę. Pozostali chorzy otrzymywali leczenie skojarzone indapamidem (1,5 mg/dobę) i peryndoprylem w dawce 2 mg/dobę (23,9%) lub 4 mg/dobę (49,5%). Odpowiednio w drugiej grupie – 14,2, 13,4 i 71,8% badanych otrzymywało korespondujące placebo.

Porównując częstość występowania pierwotnego punktu końcowego (udar mózgu zakończony lub niezakończony zgonem) w obu grupach, stwierdzono znaczącą, lecz pozostającą poza granicami znamienności statystycznej, redukcję incydentów w grupie leczonej aktywnie – 51 (12,4%) udarów mózgu w grupie leczonej samym indapamidem lub w skojarzeniu z peryndoprylem vs 69 (17,7%) w grupie otrzymującej placebo; 95% CI, –1–51; $p=0,06$. Lecząc 1000 chorych przez 2 lata, można zapobiec 11 udarom mózgu (95% CI 0–21) lub – inaczej przedstawiając wyniki badania – aby zapobiec jednemu incydentowi udaru mózgu, należy leczyć 94 chorych przez 2 lata. Aktywne leczenie wiązało się z redukcją częstości wszystkich zgonów (47,2% w grupie leczonej vs 59,6% w grupie placebo, 95% CI 4–35; $p=0,02$). Częstość udarów mózgu zakończonych zgonem w grupie leczonej była mniejsza (6,5 vs 10,7%, 95% CI, 1–62; $p=0,05$), mniejsza również była częstość zgonów z przyczyn serco-

wo-naczyniowych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (23,9 vs 30,7%, 95% CI 1–40; $p=0,06$).

Nie odnotowano istotnej statystycznie redukcji zgonów z przyczyn sercowych (zgonu w przebiegu zawału serca lub niewydolności serca, nagłego zgonu). Korzystny natomiast okazał się wpływ leczenia na częstość występowania niewydolności serca (5,3 vs 14,8%, 95% CI 42–78; $p < 0,001$). Korzyści płynące z leczenia były widoczne już w pierwszym roku trwania badania.

W porównaniu z innymi badaniami klinicznymi (Syst-Eur, STOP-Hypertension) stosunek liczby incydentów zakończonych zgonem do liczby niezakończonych zgonem w badaniu HYVET jest wyższy. Autorzy badania tłumaczą to starszym wiekiem osób kwalifikowanych do badania HYVET.

Nie odnotowano istotnych różnic wartości parametrów biochemicznych, tj. stężenia potasu, glukozy, kreatyniny, między dwoma badanymi grupami w ponaddwuletniej obserwacji. Liczba istotnych działań niepożądanych wyniosła 448 w grupie otrzymującej placebo i 358 w grupie leczonej aktywnie ($p=0,001$), lecz eksperci uznali, iż tylko 5 incydentów mogło mieć związek z badanymi lekami.

Wyniki badania HYVET wskazują, iż leczenie hipotensyjne oparte na monoterapii indapamidem (1,5 mg/dobę) lub politerapii z peryndoprylem (2 lub 4 mg/dobę) znacząco redukuje ryzyko zgonu z powodu udaru mózgu oraz z jakiegokolwiek przyczyny u osób >80 . roku życia.

Warto jednak zwrócić uwagę na fakt, że – jak często dzieje się w badaniach lekowych – grupa chorych włączonych do badania HYVET miała mniej obciążeni i chorób współistniejących w porównaniu z populacją ogólną. Obserwowano mniejszą częstość udarów mózgu czy choroby wieńcowej. Autorzy badania podkreślają, że istnieje możliwość przeszacowania liczby chorych, których trzeba leczyć, aby zapobiec wystąpieniu jednego udaru mózgu (NNT), choć NNT=94 jest akceptowalna, jeśli chodzi o prewencję. Ekstrapolacja wyników badania na populację chorych znacznie bardziej obciążonych wydaje się jednak przedwczesna. Kolejnym ograniczeniem badania jest trudność w ustaleniu przyczyny zgonu, gdyż części osób z danej grupy w ostatnich godzinach życia nie monitorowano, a wykonywanie sekcji zwłok nie było standardowym postępowaniem. Nagłe nieoczekiwane zgony uznawane były przez komitet badaczy za zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych.