

Léčba velmi starých hypertoniků snižuje významně riziko celkové mortality i úmrtí na cévní mozkové příhody. Výsledky studie HYVET

Jiří Widimský

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Subkatedra kardiologie IPVZ, Praha, Česká republika

Widimský J (Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Subkatedra kardiologie IPVZ, Praha, Česká republika). **Léčba velmi starých hypertoniků snižuje významně riziko celkové mortality i úmrtí na cévní mozkové příhody. Výsledky studie HYVET.** *Cor Vasa* 2008;50(9):354–357.

Dosud nebylo známo, zda léčba hypertenze velmi starých osob přináší příznivé účinky. Studie HYVET představuje první prospektivní, dvojitě slepou studii hodnotící účinnost antihypertenzní léčby v této věkové skupině (80 let a více).

Celkem bylo randomizováno 3845 pacientů průměrného věku 83,6 let na aktivně léčenou skupinu a placebovou skupinu. Průměrný tlak krve vsedě před zahájením léčby činil 173,0/90,8 mmHg. Aktivní léčbu tvořil retardovaný indapamid v dávce 1,5 mg. K aktivní léčbě mohl být přidán perindopril v dávce 2 mg nebo 4 mg v případě, že nebylo dosaženo cílových hodnot krevního tlaku < 150/< 80 mmHg.

Po dvou letech trvání studie byl průměrný tlak krve vsedě ve skupině aktivně léčené nižší o 15,0/6,1 mmHg ve srovnání s placebovou skupinou. Cílových hodnot TK < 150/< 80 mmHg bylo dosaženo téměř u 50% pacientů.

Studie HYVET byla předčasně přerušena z etických důvodů nezávislou komisí pro monitorování údajů po mediánu léčby 1,8 let pro významný rozdíl v celkové mortalitě a ve výskytu fatálních cévních mozkových příhod ve prospěch aktivně léčené skupiny. Celková mortalita byla významně snížena o 21% ($p = 0,02$), výskyt fatálních cévních mozkových příhod o 39% ($p = 0,045$) a incidence srdečního selhání o 64% ($p < 0,001$). Léčba byla velmi dobře snášena a výskyt nežádoucích účinků byl menší než v placebové skupině.

Studie HYVET přináší velmi důležité důkazy o tom, že léčba hypertenze u velmi starých osob, která se opírá o indapamid (s prodlouženým uvolňováním), ke kterému byl u více než 70% pacientů přidán perindopril, přináší výrazně příznivý účinek u velmi starých hypertoniků a vede ke snížení rizika úmrtí ze všech příčin, snížení fatálních cévních mozkových příhod a snížení incidence srdečního selhání.

Klíčová slova: Hypertenze velmi starých osob – Studie HYVET – Léčba hypertenze

Widimský J (Department of Cardiology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Chair of Cardiology, Postgraduate Medical School, Prague, Czech Republic). **Treatment of very elderly hypertensives significantly reduces total mortality and the risk of death from stroke. Results of the HYVET trial.** *Cor Vasa* 2008;50(9):354–357.

Until recently, it was not known whether treatment of hypertension in the very elderly had any beneficial effects. The Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) is the first prospective, double-blind trial assessing the efficacy of anti-hypertensive therapy in this age group (80 years and older).

Overall, 3,845 patients with a mean age of 83.6 years were randomized either to a group receiving active therapy or one receiving placebo. The mean sitting blood pressure prior to therapy initiation was 173.0/90.8 mmHg. Active therapy included indapamide SR at a dose of 1.5 mg. Perindopril at doses of 2 mg or 4 mg could be added to active therapy in cases where the target blood pressure levels of < 150/< 80 mmHg had not been achieved.

Two years after the trial, the mean sitting blood pressure in the active-treatment group was 15.0/6.1 mmHg lower compared with that of the placebo group. The target BP levels of < 150/< 80 mmHg were achieved in almost 50% of patients.

HYVET was terminated prematurely for ethical reasons by an independent data monitoring committee after a median duration of therapy of 1.8 years on grounds of a significant difference in total mortality and in the incidence of fatal stroke in favor of the active-treatment group. Total mortality decreased significantly by 21% ($p = 0.02$), the incidence of fatal stroke by 39% ($p = 0.045$), and the incidence of heart failure by 64% ($p < 0.001$). Treatment was tolerated very well, and the incidence of side effects was lower compared with the placebo group.

HYVET has furnished crucial evidence that indapamide (sustained-release)-based treatment of hypertension in the very old, with perindopril as add-on therapy in over 70% of patients, has an appreciably beneficial effect in the very old hypertensives and results in a reduced risk of all-cause death, a decrease in fatal stroke, and a decreased incidence of heart failure.

Key words: Hypertension in the very elderly – HYVET – Treatment of hypertension

Adresa: prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC, Klinika kardiologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 14021 Praha 4, Česká republika, e-mail: widimsky@seznam.cz

VĚKOVÝ LIMIT LÉČBY HYPERTENZE?

Doposud neexistovaly doklady o účinnosti a bezpečnosti farmakologické léčby hypertenze osob ve věkové skupině nad 80 let. Do studie izolované systolické hypertenze SYST-EUR byli zahrnuti nemocní ve věkové skupině 60 let a více. Tato studie nenalezla jasný vztah mezi věkem a léčebným účinkem na fatální a nefatální kardiovaskulární komplikace, i když se stoupajícím věkem existoval trend k menšímu vlivu na fatální příhody. Existovala shoda v tom, že v případě, že byla hypertenze zjištěna např. v šesté nebo sedmé životní dekádě, tuto léčbu nevysadíme po dosažení 80 let, ale pokračujeme v ní. Naprosto nejasná však byla otázka, zda u nemocných s hypertenzí zjištěnou ve věku 80 let a vyšším máme zahajovat antihypertenzní léčbu.

Gueyffier a spol.⁽¹⁾ provedli metaanalýzu údajů o léčbě hypertonií ve věkové skupině 80 let a více. Do této metaanalýzy zařadili nemocné 80leté a starší, zahrnuté v jiných studiích antihypertenzní léčby starších osob.

Výsledky této metaanalýzy ukázaly, že léčba hypertenze velmi starých osob (80letých a starších) by sice mohla vést k významnému snížení cévních mozkových příhod o 36 %, snížila by významně i výskyt srdečního selhání, ale na druhé straně by celková mortalita nebyla významně ovlivněna; naopak byl pozorován trend ke zvýšení celkové mortality o 14 % ($p = 0,05$).

Bulpitt a spol.⁽²⁾ provedli pilotní studii léčby hypertenze u velmi starých osob. Pilotní mezinárodní studie HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial)⁽²⁾ zahrnovala 1283 velmi starých hypertonií (starší než 80 roků, průměrný věk činil 83,7 let). Průměrný výchozí TK byl 180,9–181,5/99,5–99,6 mmHg. Krevní tlak měřený vstoje musel být 140 mmHg nebo vyšší (průměr ze dvou měření).

Nemocní byli rozděleni do tří skupin. První byla bez léčby, druhá skupina byla léčena diuretikem bendroflumethiazidem (dávka 2,5 mg, ve druhém stupni léčby 5 mg), třetí skupina pak inhibítorem ACE lisinopilem (dávka 2,5 mg, ve druhém stupni léčby 5 mg). Třetí stupeň léčby ve druhé a třetí skupině znamenal přidání retardovaného diltiazemu v denní dávce 120 mg; ta pak byla ve čtvrtém stupni léčby zvýšena na 240 mg.

Významné bylo pouze snížení cévních mozkových příhod při léčbě diuretikem bendroflumethiazidem o 66 % ($p = 0,02$). Snížení cévních mozkových příhod lisinopilem nebylo statisticky významné.

Pokud se analyzoval rozdíl mezi všemi aktivně léčenými nemocnými (diuretikem nebo inhibítorem ACE) ve srovnání s neléčenou skupinou, pak byl rozdíl ve snížení cévních mozkových příhod významný a činil 53 %. Úmrtnost na jiná onemocnění vykazovala pouze trend ke zvýšení rizika, protože na jiná onemocnění zemřelo pouze 15 nemocných.

Výsledky pilotní studie souhlasily s údaji metaanalýzy. Došlo k výraznému snížení relativního rizika fatálních a nefatálních cévních mozkových příhod, byl zjištěn určitý, i když nevýznamný trend ke zvýšení mortality na jiná onemocnění než kardiovaskulární. Analýza výsledků pilotní studie byla omezena relativně malým počtem pacientů v jednotlivých třech skupinách. Podle autorů studie výsledky této pilotní

studie potvrdily nutnost provést vlastní velké studie HYVET. Pilotní studie prokázala schůdnost i odůvodnění takové studie.

VLASTNÍ STUDIE HYVET

Z uvedených důvodů byla zahájena velká randomizovaná studie, která měla zhodnotit možný význam léčby hypertenze u velmi starých osob. Studie HYVET řešila otázku léčby hypertenze osob ve věku ≥ 80 let.

Tato studie představuje první prospektivní, dvojité slepou studii hodnotící účinnost antihypertenzní léčby v této věkové skupině (≥ 80 let). Studie byla prováděna ve 195 centrech východní Evropy ($n = 2144$), Číny ($n = 1526$), Australasie ($n = 19$), západní Evropy ($n = 86$) a Tuniska ($n = 70$). Pacienti účastníci se studie HYVET přerušili veškerou dosavadní antihypertenzní léčbu a užívali jen jednu tabletu placeba; opakovaně se jim měřil krevní tlak během každé ze dvou návštěv během dvou měsíců (v měsíčních odstupech).

Během placebového období se měl krevní tlak (TK) vsedě pohybovat v rozmezí 160–199 mmHg a diastolický TK v rozmezí 90–109 mmHg. Do studie mohli být později (na základě dodatku) zařazeni také pacienti s izolovanou systolickou hypertenzí. Pokud se průměrný systolický krevní tlak (průměr čtyř měření ze dvou návštěv) pohyboval mezi 160 a 199 mmHg, pak byli pacienti randomizováni. Systolický TK ve stoje (po dvou minutách) musel činit v celém průběhu studie 140 mmHg nebo více. Krevní tlak byl měřen sphygmomanometry nebo ověřenými digitálními manometry.

Za kontraindikaci účasti ve studii byly považovány tyto stavy: kontraindikace plánované léčby, akcelerovaná hypertenze, sekundární hypertenze, hemoragická cévní mozková příhoda v posledních šesti měsících, srdeční selhání vyžadující antihypertenzní léčbu, sérová koncentrace kreatininu $> 150 \mu\text{mol/l}$, sérová koncentrace draslíku $\leq 3,5 \text{ mmol/l}$ nebo naopak $\geq 5,5 \text{ mmol/l}$, dna, diagnóza klinické demence a nutnost ošetrovatelské péče.

Do placebové fáze vstoupilo 4761 pacientů. Randomizováno pak bylo 3845 pacientů průměrného věku 83,6 let na aktivně léčenou skupinu a na placebovou skupinu. Průměrný TK vsedě před zahájením léčby činil 173,0/90,8 mmHg; 11,8 % souboru mělo anamnézu kardiovaskulárního onemocnění. Věkové rozmezí souboru studie HYVET bylo 80–105 let, 73 % bylo v podskupině 80–84 let, 22,4 % v podskupině 85–89 let a 4,6 % ve skupině ≥ 90 let.

Aktivní léčbu tvořil retardovaný indapamid v dávce 1,5 mg. K aktivní léčbě mohl být přidán perindopril v dávce 2 mg nebo 4 mg v případě, že nebylo dosaženo cílových hodnot krevního tlaku $< 150 / < 80 \text{ mmHg}$. Po dvou letech bylo léčeno monoterapií indapamidem 25,8 % osob v aktivně léčené skupině, 73,4 % užívalo kombinaci indapamid + perindopril (23,9 % indapamid + 2 mg perindoprilu a 49,5 % účastníků studie indapamid + 4 mg perindoprilu).

Primárním sledovaným ukazatelem studie HYVET byl výskyt cévních mozkových příhod (fatálních a nefatálních) s výjimkou transitorní ischemické ataky. Sekundární sledované parametry zahrnovaly

Tabulka I
Studie HYVET, analýza podle léčebného úmyslu

Primární sledovaný ukazatel	Aktivní léčba (n)	Placebo (n)	Relativní riziko (95% CI)	Statistická významnost p
Fatální nebo nefatální cévní mozkové příhody	51	69	0,70 (0,49–1,01)	0,06
Sekundární sledované ukazatele				
Celková mortalita	196	235	0,79 (0,65–0,95)	0,02
Fatální cévní mozkové příhody	27	42	0,61 (0,38–0,99)	0,046
Kardiovaskulární mortalita	99	121	0,77 (0,60–1,01)	0,06
Jakékoli srdeční selhání	22	57	0,36 (0,22–0,58)	<0,001

celkovou mortalitu, kardiovaskulární mortalitu a mortalitu z důvodu cévních mozkových příhod.

Krevní tlak poklesl v placebové skupině o 14,5/6,8 mmHg a v aktivně léčené skupině o 29,5/12,9 mmHg. Po dvou letech trvání studie byl průměrný TK vsedě v aktivně léčené skupině nižší o 15,0/6,1 mmHg ve srovnání s placebovou skupinou. Cílových hodnot TK < 150/< 80 mmHg bylo dosaženo téměř u 50% pacientů.

Studie HYVET byla předčasně přerušena z etických důvodů nezávislou komisí pro monitorování dat po mediánu léčby 1,8 let pro významný rozdíl v celkové mortalitě a ve výskytu fatálních cévních mozkových příhod ve prospěch aktivně léčené skupiny. Studie měla původně končit až na konci roku 2009. Její výsledky ukazuje *tabulka I*.

Neočekávaný nález studie HYVET představuje významný pokles celkové mortality o 21% (*obrázek 1*). Studie HYVET je tak jednou z mála jednotlivých studií léčby hypertenze demonstrujících snížením krevního tlaku také snížení všech úmrtí.

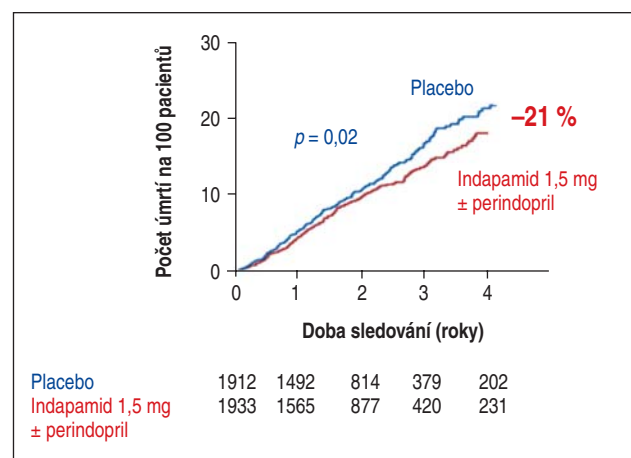
Celkem zemřelo v průběhu studie 431 pacientů, což odpovídá celkové mortalitě 53,1 na 100 pacientů/let.

Také fatální cévní mozkové příhody byly aktivní léčbou významně sníženy o 39% (*obrázek 2*). Aktivní léčba vedla také k výraznému a významnému snížení výskytu srdečního selhání o 64%. Příznivý účinek léčby se začal projevovat již po prvním roce léčby.

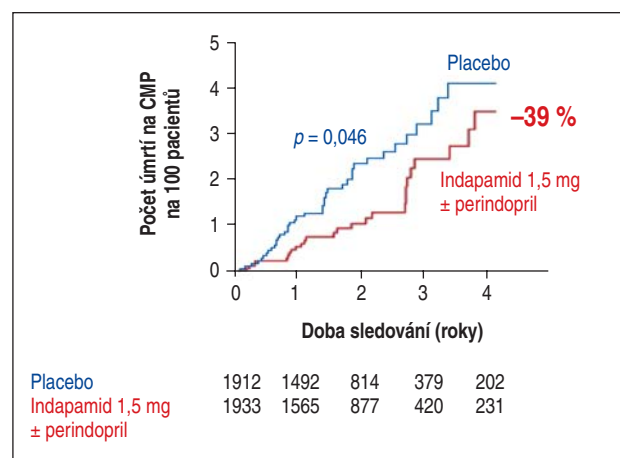
Autoři studie HYVET provedli také analýzu podle protokolů pacientů (per protocol), tedy u všech nemocných souboru zařazených podle protokolu. Výskyt cévních mozkových příhod byl snížen o 34% (95% CI 0,46–0,95, $p = 0,03$), výskyt srdečního selhání byl nižší o 72% (95% CI 0,17–0,48, $p < 0,001$), kardiovaskulární mortalita byla snížena v této analýze o 27% (95% CI 0,55–0,97, $p = 0,03$). Navíc celková mortalita byla aktivní léčbou snížena o 28% (95% CI 0,59–0,88, $p = 0,001$) a cerebrovaskulární mortalita byla menší o plných 45% (95% CI 0,33–0,93, $p = 0,02$).

Procentuální výskyt fatálních cévních příhod ze všech cévních mozkových příhod byl ve studii HYVET vyšší (57,5%) než ve studii izolované systolické hypertenze starších osob SYST-EUR⁽⁴⁾ (28,9%) a ve studii systolicko-diastolické hypertenze starších osob STOP⁽⁵⁾ (18,3%). Tento rozdíl je způsoben vyšším věkem pacientů ve studii HYVET. Zvyšující se věk je prediktorem fatálních cévních mozkových příhod.

Výskyt nežádoucích účinků byl významně nižší v aktivně léčené skupině ve srovnání s placebovou skupinou – 358 vs. 448 ($p < 0,001$). Jen tři příhody v placebové skupině a dvě příhody v aktivně léčené skupině klasifikovali řešitelé studie jako nežádoucí účinky ve vztahu k léčbě. Průměrná sérová koncentrace draslíku poklesla o 0,02 mmol/l v aktivně léčené skupině a stoupla o 0,03 mmol/l v placebové skupině. Rozdíl nebyl významný: $p = 0,09$, *tabulka II*. Ani rozdíly v glykemii a v séro-



Obr. 1 Snížení rizika celkové mortality



Obr. 2 Snížení rizika fatálních cévních mozkových příhod (CMP)

Tabulka II
Metabolické změny v obou léčených skupinách

	Aktivní léčba	Placebo	Statistická významnost <i>p</i>
Sérové kalium (mmol/l)	-0,02	+0,03	0,09
Kyselina močová (μmol/l)	+11,6	+3,5	0,07
Glykemie (mmol/l)	+0,16	+0,11	0,56
Sérový kreatinin (μmol/l)	+3,4	+2,3	0,30

vém kreatininu nebyly mezi oběma léčenými skupinami významné. Je známo z dřívějších studií, že retardovaný indapamid má neutrální účinek na glykémii a koncentrace lipidů.⁽⁶⁾

Studie nezjistila žádné známky J-křivky.

Je však třeba přiznat, že zdravotní stav účastníků studie HYVET byl lepší, než je běžný u populace v tomto věku. Svědčí pro to i skutečnost, že pouze 11,8% pacientů souboru mělo na začátku studie anamnézu kardiovaskulárního onemocnění. Tyto výsledky nelze tedy převádět na všechny velmi staré pacienty, zejména ne na pacienty v geriatrických zařízeních nebo dementní nemocné. U těchto nemocných je nutné se rozhodovat individuálně.

Studie HYVET přináší velmi důležité důkazy o tom, že léčba hypertenze opírající se o indapamid (s prodlouženým uvolňováním), ke které byl u více než 70% pacientů

přidán perindopril, přináší výrazný příznivý účinek u velmi starých hypertoniků a vede ke snížení rizika úmrtí ze všech příčin, snížení fatálních cévních mozkových příhod a ke snížení incidence srdečního selhání.

LITERATURA

1. Gueyffier F, Bulpitt Ch, Boissel JP, et al, for the INDANA Group. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999; 353:793–6.
2. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, et al, on behalf of Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) Working Group. Results from the pilot study for Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003;21: 2409–17.
3. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al, for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358: 1887–98.
4. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al, for the Systolic Hypertension-Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Morbidity and mortality in the placebo-controlled European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Lancet* 1997;360:757–64.
5. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish trial in Old Patients with Hypertension. (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338: 1281–5.
6. Ambrosioni E, Safar M, Degaute JP, et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1,5 mg sustained-release indapamide: results of the randomised double-blind controlled studies. *J Hypertens* 1998;16:1677–88.

Došlo do redakce 29. 5. 2008

Přijato k otištění 11. 6. 2008