

Podsumowanie opinii ekspertów Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Europejskiej Unii Towarzystw Medycyny Geriatrycznej dotyczącej leczenia nadciśnienia tętniczego u osób powyżej 80. roku życia z zespołem kruchości

Summary of an expert opinion from the European Society of Hypertension and European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the Management of Hypertension in very old, frail subjects

Anna Kańtoch, Barbara Gryglewska

Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

Streszczenie

W artykule zaprezentowano podsumowanie najważniejszych danych z piśmiennictwa, na podstawie, których sformułowana została opinia ekspertów dwóch europejskich towarzystw naukowych: Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Europejskiej Unii Towarzystw Medycyny Geriatrycznej, dotycząca optymalnych metod postępowania u chorych powyżej 80. roku życia z zespołem kruchości. Przedstawiono także najnowsze wyniki badania SPRINT odnoszące się do podgrupy chorych po 75 r.ż. z zespołem kruchości, które ukazały się już po publikacji opinii grupy roboczej. (*Gerontol Pol* 2016, 24, 285-289)

Słowa kluczowe: nadciśnienie, osoby 80-letnie, zespół kruchości, leczenie nadciśnienia

Abstract

This article presents the summary of the most important data from the literature and the expert opinion from two European scientific societies: the European Society of Hypertension and European Union Geriatric Medicine Society Working Group. It described the optimal methods of treatment in frailty patients aged 80 years old and over. There was also presented the latest results of SPRINT trial related to the subgroup of patients aged ≥ 75 years with frailty that was published after the publication of the opinion of the Working Group. (*Gerontol Pol* 2016, 24, 285-289)

Key words: hypertension, 80-year-olds, frailty syndrome, hypertension management

The European Society of Hypertension (ESH) oraz the European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS) powołało wspólną grupę roboczą, której zadaniem było przeanalizowanie piśmiennictwa dotyczącego leczenia nadciśnienia tętniczego u osób powyżej 80. roku życia z zespołem kruchości i zaproponowanie zasad postępowania w tej grupie chorych [1,2]. Szczególnie skoncentrowano się na trzech aspektach: (1) korzyściach z leczenia, (2) celu terapii, (3) wyborze farmakoterapii, które były proponowane w opublikowanych w 2013 roku wy-

tycznych ESH oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology- ESC*) [3].

Korzyści z leczenia

Wytyczne ESH/ESC z 2013 roku oparły swoje zalecenia głównie na wynikach randomizowanego, kontrolowanego placebo badania o akronimie HYVET (*Hypertension in the Very Elderly Trial*) realizowanego wśród chorych z nadciśnieniem po 80. roku życia [2]. W bada-

niu tym wykazano, że leczenie nadciśnienia za pomocą tiazydopodobnego diuretyku- indapamidu, uzupełnionego podawaniem ACE inhibitora – perindoprylu prowadzi do znaczącej redukcji ryzyka śmiertelności oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych ze wszystkich przyczyn w porównaniu z grupą placebo (tabela I).

Eksperti podkreślają jednak ograniczenia w przeniesieniu wyników tego badania na całą populację najstarszych chorych z nadciśnieniem, wynikającą z następujących faktów: (1) braku potwierdzenia wyników badania w kolejnych badaniach randomizowanych; (2) niedostatecznej reprezentacji osób > 85 r.ż. (73% znajdowało się w przedziale wiekowym: 80-84 lata, a 22% w przedziale: 85-89 lat); (3) przedwczesnego zakończenia badania, co skróciło czas obserwacji do niecałych 2 lat [2]. Dodatkowo, kryteria włączenia do badania obejmowały wyłącznie chorych w dobrej kondycji zarówno fizycznej jak i psychicznej, bez wielochorobowości, zaburzeń poznawczych, hipotonii ortostatycznej czy zespołu kruchości. W analizie post-hoc badania HYVET obecność zespołu kruchości ocenianego metodą kumulacji deficytów (*Frailty Index* – wskaźnik kruchości) nie podważyła uzyskiwanych korzyści z leczenia hipotensyjnego [3]. Eksperti przywołują dane z rejestrów i badań obserwacyjnych, które przemawiają za tym, że obecność cech zespołu kruchości (wolna prędkość chodu, upośledzenie funkcji poznawczych, ograniczenia w wykonywaniu aktywności dnia codziennego) może mieć jednak wpływ na rokowanie u chorych z nadciśnieniem, leczonych hipotensyjnie. W tabeli przedstawiamy skrócone opisy wyników badań, w których oceniano korzyści z leczenia nadciśnienia u chorych po 80. roku życia i/lub z zespołem kruchości. W badaniu PARTAGE study, u instytucjonalizowanych osób ≥ 80 . r.ż. wykazano negatywny związek między głównymi punktami końcowymi badania (całkowita śmiertelność i główne zdarzenia sercowo-naczyniowe) a wysokością SBP; szczególnie wysoką śmiertelność stwierdzono u pacjentów z SBP < 130 mmHg, u których stosowano leczenie skojarzone więcej niż 2 lekami hipotensyjnymi [5]. U starszych chorych z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi lub otępieniem, leczonych hipotensyjnie, u których stwierdzano niskie wartości SBP (< 128 mmHg) obserwowano bardzo wyraźny spadek zdolności poznawczych, natomiast pogorszenia funkcji poznawczych nie stwierdzono u osób z niskim ciśnieniem nieotrzymujących leków przeciwnadciśnieniowych [6]. Zagrożenie związane z nadmiernym spadkiem ciśnienia w populacji osób starszych z zespołem kruchości może także wynikać z hipotonii ortostatycznej, omdleń, upadków, urazów i złamań.

Docelowe wartości ciśnienia

W badaniu HYVET do leczenia byli włączani chorzy z wyjściowym SBP ≥ 160 mmHg [3]. Ta wartość została zarekomendowana w zaleceniach ESH/ESC 2013 do rozpoczynania leczenia u osób 80-letnich [2].

Docelowe wartości ciśnienia u osiemdziesięcioletnich chorych z nadciśnieniem są ostatnio coraz częściej dyskutowane. Wytyczne ESH/ESC 2013, jak również American Society of Hypertension (ASH) oraz International Society of Hypertension (ISH) z 2014 zalecają cel leczenia nadciśnienia tętniczego, ustalony przez badanie HYVET, czyli SBP < 150 mmHg [2,7]. Nie został jednak precyzyjnie określony próg, do jakiego można bezpiecznie obniżyć ciśnienie, co jest o tyle istotne, że w badaniach obserwacyjnych u osób bardzo starych niskie wartości ciśnienia tętniczego są związane ze zwiększeniem chorobowości i śmiertelności. W badaniu JATOS, mimo ograniczeń statystycznych badania, nie stwierdzono korzyści z redukcji SBP < 120 lub 130 mmHg, a nawet, szczególnie u osób z zespołem kruchości, przy zbyt niskich ciśnieniach wzrastało ryzyko negatywnych punktów końcowych z pojawieniem się krzywej J [8,9].

Patofizjologicznie zbyt niskie wartości ciśnienia u osób w zaawansowanym wieku z zespołem słabości, z upośledzeniem mechanizmów utrzymujących perfuzję mogą prowadzić do znacznego zmniejszenia przepływów krwi przez ważne dla życia narządy (serce, mózg, nerki), co może wiązać się z pogorszeniem rokowania [2]. Dostępne wyniki badań nie pozwalają jednak jednoznacznie zweryfikować do jakich wartości można bezpiecznie obniżyć ciśnienie.

Wyniki badania SPRINT (tabela I) sugerują, że wśród pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (średni wiek 68 lat), bardziej intensywne leczenie prowadzi do zmniejszenia częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonów w porównaniu do mniej intensywnie leczonych [10,11]. Trudno jednak wyniki badania SPRINT przenieść na osoby po 80. r.ż.. W badaniu SPRINT nie wyodrębniono chorych powyżej 80. roku życia (25% pacjentów powyżej 75 roku życia). Ponadto, z badania zostali wykluczeni pacjenci z zaawansowanym zespołem kruchości, upośledzeniem funkcji poznawczych, niesamodzielni czy mieszkający w domach opieki. Kryteria wykluczające obejmowały również chorych z niewyrównaną niewydolnością serca, po udarze mózgu, z cukrzycą, co eliminowało wpływ na rokowanie chorób, które często towarzyszą nadciśnieniu. Znaczne obniżenie ciśnienia wiązało się ze znaczącym wzrostem ryzyka: hipotensji, omdlenia, zaburzeń elektrolitowych, niewydolności nerek. W bieżącym roku ukazały się wyniki analizy podgrupy badania SPRINT \geq

75 r.ż. (średnia wieku 79,9 lat) [12]. U chorych oceniono też cechy zespołu kruchości, na podstawie Frailty Index wyliczonego spośród 37 deficytów, a ponadto oceniono szybkość chodu badanych (tabela I). W całej podgrupie badanych 30% wykazywało cechy zespołu kruchości. W badaniu wykazano, że u osób intensywniej leczonych ryzyko incydentów CV zostało zredukowane o 33%, natomiast całkowita śmiertelność o 32%. Podobne wyniki uzyskano u osób z zespołem kruchości oraz z wolną szybkością chodu. Liczba objawów niepożądanych była tylko nieznacznie większa w grupie intensywnie leczonej w porównaniu z mniej intensywnie leczoną. Uaktualnianie tych wyników na całą populację chorych z zespołem kruchości jest nieuprawnione. Badanie dotyczyło tylko chorych ambulatoryjnych, nie objęło chorych instytucjonalizowanych, chorych z cukrzycą, niewydolnością serca, po udarze mózgu oraz z hipotonią ortostatyczną. Ponadto, badanie ma charakter analizy post hoc raczej o znaczeniu poznawczym i wymaga dalszego potwierdzenia.

Wybór leczenia

Na bazie przeprowadzonych badań u pacjentów powyżej 60 roku życia, zarówno wytyczne ESH/ESC 2013 jak i ASH/ISH 2014 rekomendują rozpoczynanie leczenia za pomocą podstawowych grup leków hipotensyjnych: diuretyki, antagoniści receptorów angiotensyny, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę oraz blokery kanałów wapniowych, z preferencją diuretyków oraz blokerów kanałów wapniowych w izolowanym nadciśnieniu skurczowym [2,7].

Wytyczne nie wyróżniają jednak odrębności terapeutycznych w leczeniu pacjentów ≥ 80 . roku życia z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu do chorych młodszych. W badaniu HYVET wśród chorych 80+ stosowane były: tiazydopodobny diuretyk oraz inhibitor konwertazy, sugerując preferencję w leczeniu takiej kombinacji leków [3]. W badaniu COLM (tabela I) w grupie chorych w wieku od 75-84 roku życia lepsze rezultaty uzyskano kombinacją antagonisty receptora angiotensyny i blokeru kanałów wapniowych [13].

Dla osób powyżej 80. r.ż. grupa ekspertów rekomenduje wszystkie podstawowe grupy leków hipotensyjnych za wyjątkiem beta-blokerów, które, ze względu na kontrowersje co do skuteczności u osób starszych, powinny być włączane tylko, gdy istnieją dodatkowe wskazania (takie jak choroba niedokrwienna serca, zawał czy niewydolność serca) [2]. U osób 80-letnich, nawet przy wyższym ryzyku CV, zwłaszcza przy towarzyszącej wielochorobowości, w zespole kruchości, lepiej jest rozpoczynać leczenie od monoterapii, dla zmniejszenia

ryzyka hipotensji i innych działań niepożądanych wynikających z interakcji lek-lek czy lek-choroba.

Kombinacja dwóch leków hipotensyjnych powinna być rozważona wtedy, gdy za pomocą monoterapii nie udaje się osiągnąć zalecanych wartości ciśnienia tętniczego [2]. U osiemdziesięciolatków leczenie nie powinno składać się z więcej niż trzech leków, za wyjątkiem złej kontroli ciśnienia lub gdy chory rozpoczął leczenie 3 lekami i dobrze je toleruje.

Sugestie grupy roboczej w leczeniu osób 80-letnich [2]

Osoba 80-letnia z rozpoznaniem nadciśnieniem powinna mieć wykonaną ocenę występowania zespołu kruchości np. według kryteriów fenotypowych Fried [14]. Taka ocena powinna być wykonana także u osoby, która osiągnęła 80. rok życia w trakcie dobrze tolerowanego leczenia nadciśnienia.

Rozpoczynanie leczenia powinno się prowadzić u osób z początkowym SBP ≥ 160 mmHg. Skurczowe ciśnienie tętnicze należy obniżyć < 150 mmHg u osiemdziesięciolatków w dobrym stanie fizycznym i psychicznym. Podczas obniżania SBP < 150 mmHg, leki hipotensyjne powinny być zredukowane lub nawet wstrzymane, jeśli dojdzie do obniżenia SBP < 130 mmHg, prowadząc do utrzymania SBP na tzw. „bezpiecznym” poziomie: 150 do 130 mmHg. Ciśnienie powinno być monitorowane albo pomiarami w warunkach domowych lub 24-godzinnym monitorowaniem ciśnienia.

Terapię nadciśnienia u chorych 80-letnich powinno się prowadzić, w opinii ekspertów, za pomocą inhibitora konwertazy, diuretyku tiazydopodobnego lub blokeru kanałów wapniowych. Początkowe dawki powinny być niskie i stopniowo zwiększane lub powinno się wprowadzić leczenie skojarzone w przypadku niepowodzenia po zastosowaniu początkowej terapii niskimi dawkami leków.

W obecności zespołu kruchości, decyzje terapeutyczne powinny być poprzedzone: 1) aktualną informacją o zdolnościach poznawczych oraz oszacowaniem prognozy pacjenta 2) zwróceniem uwagi na wielolekowość 3) stratyfikacją statusu zespołu kruchości przez jedną z szybkich dostępnych metod 4) identyfikacją i korektą czynników predysponujących do redukcji ciśnienia tętniczego, hipotensji ortostatycznej i innych czynników zwiększających ryzyko epizodów hipotensyjnych, takich jak leczenie chorób współistniejących, niedożywienie czy odwodnienie. Decyzja o rozpoczęciu leczenia nadciśnienia tętniczego u osoby w wieku podeszłym z zespołem kruchości powinna być bardzo ostrożna, a leczenie prowadzone z zastosowaniem niskich dawek leków.

Tabela I. Skrócony opis badań mających znaczenie w ocenie korzyści z leczenia nadciśnienia u chorych po 80 roku życia

Table I. A brief description of the trials which are relevant in assessing the benefits of treating hypertension in patients aged 80 years or older

Nazwa badania	Rodzaj badania. Liczebność	Grupa badana	Stosowane leczenie	Efekt	Obserwacja
HYVET [3]	Randomizowane, kontrolowane placebo N = 3845	Wiek \geq 80 lat, dobry stan psychiczny i fizyczny, brak wielochorobowości, bez hipotonii ortostaticznej, wyjściowe SBP \geq 160 mmHg	Diuretyk tiazydopodobny-in-dapamid + ACEI-perindopril vs. placebo	Redukcja ryzyka śmiertelności oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie badanej.	1,8 lat (mediana)
HYVET Analiza post hoc [4]	Randomizowane, kontrolowane placebo; N = 2656	jw. + Ocena Frailty Index z 60 różnych deficytów	jw.	Obecność zespołu kruchości nie zmieniła korzyści z leczenia nadciśnienia w odniesieniu do ryzyka udarów, incydentów sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności ogólnej.	jw.
Sacramento Area Latino Study on Aging (SALSA), [16]	Badanie obserwacyjne kohortowe N = 1562	Wiek 60-101 lat Samooceńca szybkości chodu Pomiar ciśnienia		U osób z dobrą sprawnością funkcjonalną wyższe ciśnienie czynnikiem ryzyka zgonu; u osób z wolną szybkością chodu tej zależności nie zaobserwowano.	12 lat
Milan Geriatrics Study [15]	Badanie kohortowe N = 1587	Wiek \geq 75 roku życia		Wyższe wartości SBP wiążą się z niższą śmiertelnością wśród osób $>$ 75 roku życia, którzy uzyskiwali w MMSE $<$ 25 pkt lub w ADL $<$ 6 pkt.	10 lat
PARTAGE study [5]	Obserwacyjne N = 1 127	Wiek \geq 80 roku życia, pensjonariusze domów opieki	Leki hipotensyjne	Ryzyko zgonu wyższe u pacjentów z niskimi SBP otrzymujących wiele leków hipotensyjnych.	2 lata
SPRINT[10]	Randomizowane N = 9361	Wiek \geq 50 r.ż., z podwyższonym ryzykiem CV (bez cukrzycy, bez przebytego udaru), zakres dopuszczalnych wartości SBP 130-180 mmHg, średnie wyjściowe SBP wynosiło 139,7 mmHg. Powyżej 75 roku życia było 28% badanych.	2 grupy leczenia hipotensyjnego: intensywne (cel $<$ 120 mmHg) i standardowe ($<$ 140 mmHg).	W grupie leczonej bardziej intensywnie mniejsza częstość zdarzeń CV, zgonów CV oraz śmiertelności ogólnej w porównaniu z grupą leczoną mniej intensywnie.	3,26 lat obserwacji (mediana)
SPRINT (\geq 75 r.ż.) [12]	Randomizowane N = 2636	Wiek \geq 75 r.ż. + jw.	jw.	W grupie osób leczonych intensywnie stwierdzono znacząco mniejszą częstość CV zakończonych i niezakończonych zgonem oraz śmiertelności ogólnej.	3,14 lat (mediana)
Badanie COLM [13]	Randomizowane N = 5141	Pacjenci z nadciśnieniem w wieku od 75-84 roku życia	Leczenie skojarzone antagonistą receptora angiotensyny w skojarzeniu z blokerem kanału wapniowego lub małą dawką – diuretyku.	Kombinacja antagonisty receptora dla angiotensyny i bloкера kanału wapniowego powodowała zmniejszenie ryzyka udaru mózgu w porównaniu z drugą kombinacją leków.	3,3 lat (mediana)

Objaśnienia:

SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze; ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny; CV – sercowo-naczyniowy; MMSE – Mini-Mental State Examination; ADL – Skala Oceny Podstawowych Czynności Życiowych

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, et al. An Expert Opinion from the European Society of Hypertension-European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the Management of Hypertension in Very Old, Frail Subjects. *Hypertension*. 2016; 67(5):820-5.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC: Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34:2159-219.
3. Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the HYpertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med*. 2015;13:78.
4. Benetos A, Rossignol P, Cherubini A, et al. Polypharmacy in the Aging Patient: Management of Hypertension in Octogenarians. *JAMA*. 2015 Jul 14;314(2):170-80. doi: 10.1001/jama.2015.7517. Review. Erratum in: *JAMA*. 2015 Aug 11; 314(6): 628.
5. Benetos A, Labat C, Rossignol P, et al. Treatment with multiple blood pressure medications, achieved blood pressure, and mortality in older nursing home residents: The PARTAGE Study. *JAMA Intern Med*. 2015;175:989-95.
6. Mossello E, Pieraccioni M, Nesti N, et al. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA Intern Med*. 2015;175:578-85.
7. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(1):3-15.
8. Rakugi H, Ogihara T, Goto Y, Ishii M; JATOS Study Group. Comparison of strict- and mild-blood pressure control in elderly hypertensive patients: a per-protocol analysis of JATOS. *Hypertens Res*. 2010;33:1124-8.
9. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al. Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study Group. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension*. 2010;56:196-202.
10. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16.
11. Touyz RM, Dominiczak AF. Successes of SPRINT, but Still Some Hurdles to Cross. *Hypertension*. 2016;67:268-9.
12. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. for the SPRINT Research Group. Intensive vs. Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: . A Randomized Clinical Trial *JAMA*. Published online May 19, 2016. doi:10.1001/jama.2016.7050.
13. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al. COLM Investigators. Combination therapy of hypertension in the elderly: a subgroup analysis of the Combination of OLMesartan and a calcium channel blocker or diuretic in Japanese elderly hypertensive patients trial. *Hypertens Res*. 2015;38:89-96.
14. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146-M156.
15. Ogliari G, Westendorp RG, Muller M, et al. Blood pressure and 10-year mortality risk in the Milan Geriatrics 75+ Cohort Study: role of functional and cognitive status. *Age Ageing*. 2015;44:932-7.
16. Afable-Munsuz A, Mayeda ER, Pérez-Stable EJ, et al. Immigrant Generation and Diabetes Risk Among Mexican Americans: The Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Public Health*. 2013;103(5):e45-e52.