

Zmiany w poglądach na zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym u pacjentów w podeszłym wieku

Ali Yazdanyar, DO, Anne B. Newman, MD, MPH

Center for Aging and Population Health, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, Pensylwania, USA

Evolving Concepts of Cardiovascular Disease Prevention in Older Adults Current Cardiovascular Risk Reports 2009; 3: 366-373

Tłum. lek. Piotr Niewiński



W SKRÓCIE

Choroby sercowo-naczyniowe są główną przyczyną powikłań i zgonów u pacjentów w podeszłym wieku. Częstość występowania zarówno jawnych klinicznie chorób, jak i subklinicznych zmian zwiększa się z wiekiem i stanowi znaczne obciążenie dla osób starszych. Pierwotna i wtórna profilaktyka chorób układu krążenia mogą przynieść u osób w podeszłym wieku bardzo istotne korzyści. Wyniki niedawnych badań klinicznych dotyczących modyfikacji czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe, w ramach prewencji chorób sercowo-naczyniowych wskazały na potencjalny pożytek z prowadzenia takich interwencji u starszych chorych. W artykule zwięźle omówiono aktualne koncepcje zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym w populacji geriatrycznej oraz zadano kluczowe pytania związane z tą problematyką.

Wstęp

Choroby sercowo-naczyniowe (*cardiovascular diseases* – CVD), w tym choroba wieńcowa (*coronary heart disease* – CHD), udar mózgu, niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze i miażdżycza tętnic obwodowych, występują bardzo często u osób w podeszłym wieku – stwierdza się je u co najmniej 3/4 pacjentów ≥ 60 . r.ż.¹ U osób starszych choroby układu krążenia stanowią znaczne obciążenie, co wynika z powikłań, gorszego codziennego funkcjonowania, niepełnosprawności, konieczności korzystania z zasobów służby zdrowia, wysokości kosztów finansowych leczenia i ryzyka zgonu.

Choroby sercowo-naczyniowe są przyczyną największej liczby zgonów. Z ich powodu umiera ponad 3/4 osób w wieku ≥ 65 lat. W 2005 r. w USA wśród 864 000 osób, które zmarły na skutek chorób układu krążenia, ok. 80% chorych było w wieku ≥ 65 lat i niemal 40% w wieku ≥ 85 lat.¹

Jeśli chodzi o wykorzystanie zasobów służby zdrowia, ponad połowa dużych zabiegów i hospitalizacji związanych z chorobami sercowo-naczyniowymi dotyczyła pacjentów > 65 . r.ż. W 2006 r. pacjenci ≥ 65 . r.ż. stanowili 60% spośród hospitalizowanych z powodu zawału serca i 75% chorych przyjętych do szpitala wskutek zaburzeń rytmu serca.¹ W tym samym roku u pacjentów

z tej samej grupy wiekowej wykonano 51% wszystkich przezskórnych interwencji wieńcowych (*percutaneous coronary interventions* – PCI) i ok. 3/4 endarterektomii tętnic szyjnych.² Z powodu powikłań w przebiegu chorób sercowo-naczyniowych u osób w podeszłym wieku koszty ich leczenia są znaczne.

Zarówno jawne klinicznie choroby sercowo-naczyniowe, jak i subkliniczne ich postaci [pojęcie definiowane jako obecność rozwijającej się patologii niebędącej jeszcze pełnoobjawowym zespołem chorobowym, np. zwężenie tętnicy szyjnej $> 25\%$ ⁸ – przyp. tłum.] oraz obecność czynników ryzyka powikłań powodują pogorszenie zdolności poznawczych, otępienie i ograniczenie sprawności w codziennym funkcjonowaniu.³⁻⁶ Powikłania sercowo-naczyniowe, takie jak zawał serca, udar mózgu, zastoinowa niewydolność serca i miażdżycza tętnic obwodowych, powodują znaczną niesprawność. Mniej wiadomo na temat wpływu subklinicznych postaci chorób sercowo-naczyniowych na wystąpienie powikłań i pogorszenie sprawności u osób w podeszłym wieku. Występowanie jawnych klinicznie chorób oraz subklinicznych powikłań sercowo-naczyniowych łączy się z zespołem słabości [*frailty* – złożona koncepcja geriatryczna często definiowana jako zależność od innych osób w wykonywaniu codziennych czynno-

ści – przyp. tłum.; patrz Singh M i wsp. „Zespół słabości i jego potencjalne znaczenie w leczeniu chorób układu krążenia”, *MpD* 2009; 9: 41-53]. Charakteryzuje się on zwiększonym ryzykiem niesprawności i umieszczenia w domu opieki, co stanowi odbicie kumulowania się subklinicznych zmian sercowo-naczyniowych oraz zmniejszonej rezerwy fizjologicznej.⁷ Występowanie subklinicznych postaci chorób sercowo-naczyniowych cechuje odwrotna zależność z dobrym ogólnym stanem zdrowia i zadowalającym funkcjonowaniem („dobre starzenie się”). U takich osób czas życia bez powikłań jest krótszy o 5-6 lat.⁸ Zapobieganie chorobom układu krążenia u osób starszych może więc wpływać na zmianę samego przebiegu starzenia się.

Czynniki ryzyka u chorych w podeszłym wieku

Typowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, palenie papierosów, brak aktywności fizycznej i cukrzyca, bardzo często występują u pacjentów z chorobami układu krążenia.⁹ Z wyjątkiem palenia częstość występowania każdego dużego czynnika ryzyka zwiększa się z wiekiem.¹⁰

Istnieją jednak ograniczenia utrudniające interpretację zależności między czynnikami ryzyka a chorobami sercowo-naczyniowymi. Ryzyko względne wystąpienia klinicznego powikłania w przypadku części czynników zmniejsza się z wiekiem, podczas gdy ich bezwzględny efekt się zwiększa.^{11,12} Prowadzi to do nieporozumień co do ważności tych czynników ryzyka u osób starszych. Ryzyko względne wyraża stosunek ryzyka wystąpienia powikłania, takiego jak choroba układu krążenia, u chorych z wysokim wskaźnikiem danego czynnika ryzyka w porównaniu z tymi, u których jest on niski (grupa kontrolna). Jedną z głównych przyczyn omawianego zmniejszenia ryzyka względnego jest to, że w grupie kontrolnej jest wiele osób, u których wyniki badań (np. stężenie cholesterolu) pogorszyły się z powodu chorób współistniejących, co zmniejszyło względne różnice. Ryzyko bezwzględne wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych w związku z obecnością czynników ryzyka zwiększa się z wiekiem, a w większości badań klinicznych poprawa w zakresie czynników ryzyka skutkowała jego wyraźną redukcją ze zmniejszeniem wskaźnika NNT [*number needed to treat* – liczba pacjentów, których trzeba poddać leczeniu, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu zdarzającemu się na parametr oceny końcowej – przyp. tłum.].

Tradycyjne czynniki pozostają istotnymi wskaźnikami ryzyka sercowo-naczyniowego u osób w podeszłym wieku. Skuteczność interwencji prewencyjnej zależy od bezwzględnego ryzyka wyjściowego, dlatego też w przypadku chorób układu krążenia zmniejszenie bezwzględnego ryzyka jest większe w populacji geriatrycznej, w której wyższe jest właśnie ryzyko wyjściowe.

Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych w podeszłym wieku

Metoda służąca do stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego i określenia dalszego sposobu leczenia u wszystkich chorych opiera się na ocenie ryzyka całkowitego.^{13,14} Kwestionariusz oceny ryzyka całkowitego Framingham Heart Study na podstawie szacowanego

10-letniego ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej dzieli pacjentów na trzy kategorie (grupy ryzyka małego, pośredniego i dużego).¹³ Jeśli wskaźnik ryzyka wynosi <10%, oznacza to ryzyko małe, 10-20% – pośrednie i ≥20% – duże. Przy stosowaniu tej metody do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u osób starszych okazuje się, że wiek odgrywa tak znaczącą rolę, że w wielu przypadkach decyzje terapeutyczne można opierać wyłącznie na nim. W Cardiovascular Health Study¹⁵ u mężczyzn >65. i kobiet >75. r.ż. wskaźniki powikłań i zgonów z powodu choroby wieńcowej przekraczały 2% na rok (lub 20% na 10 lat), co kwalifikowało ich do interwencji prewencyjnych o tym samym stopniu intensywności co chorych z innych grup dużego ryzyka.¹⁵ Danych tych nie uwzględniono jeszcze w zaleceniach dotyczących zapobiegania chorobom układu krążenia.

Jako metodę stratyfikacji ryzyka zaproponowano również ocenę subklinicznych zmian sercowo-naczyniowych w połączeniu z wiekiem.¹⁶ Różne metody, takie jak USG tętnic szyjnych czy ocena zwapnień w tętnicach wieńcowych, umożliwiają dalszą ocenę globalnego ryzyka, w której należy także uwzględnić tradycyjne czynniki.¹⁷ Jak wykazano, ocena zwapnień w tętnicach wieńcowych jest lepszym wskaźnikiem ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej niż wiek.¹⁸ Koszt tego badania i narażenie na promieniowanie ograniczają jednak jego powszechne zastosowanie.

Prewencja chorób sercowo-naczyniowych u osób w podeszłym wieku

Podejście do prewencji chorób sercowo-naczyniowych jest w dużej mierze podobne we wszystkich grupach wiekowych. Na podstawie indywidualnie oszacowanego ryzyka zasadne może być połączenie terapii farmakologicznej, w której skład wchodzi leki antyagregacyjne, przeciwnadciśnieniowe, hipolipemizujące, ze zmianą stylu życia. W badaniach obserwacyjnych stwierdzono, że zwiększona aktywność fizyczna i prawidłowy wskaźnik masy ciała (BMI – *body mass index*) wiążą się z redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego. Dowody z badań klinicznych wskazują na to, że zmiany w stylu życia pozwalają uzyskać zadowalający profil czynników ryzyka. Przykładem czynnika ryzyka, w którego przypadku stwierdza się poprawę po wprowadzeniu zarówno zmian w stylu życia, jak i farmakoterapii, jest cukrzyca. W badaniu Diabetes Prevention Program wykazano, że skuteczność zmiany stylu życia w zapobieganiu cukrzycy typu 2 jest podobna w populacji osób starszych i młodszych.¹⁹ Zatem oprócz wprowadzania interwencji farmakologicznych lekarze powinni podkreślać rolę zmiany stylu życia w osiąganiu lepszej kontroli glikemii, a tym samym redukcji powikłań cukrzycy. Intensywność kontroli glikemii w celu redukcji ryzyka powikłań makronaczyniowych oceniano w niedawnych badaniach. W badaniu ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) porównującym występowanie powikłań makronaczyniowych u chorych z cukrzycą typu 2, którym przydzielono losowo do intensywnego (docelowy odsetek HbA_{1c} <6,0%) lub standardowego leczenia (HbA_{1c} 7,0-7,9%), nie stwierdzono istotnej redukcji w częstości ciężkich powikłań sercowo-naczyniowych.²⁰ Obserwowano natomiast 22% względny

Tabela 1. Badania kliniczne przeprowadzone z randomizacją dotyczące leczenia przeciwnadciśnieniowego u chorych w podeszłym wieku

Badanie kliniczne	Liczba pacjentów (średni wiek, lata)	Stosowane leczenie	Czas obserwacji	Podsumowanie wyników
SHEP ²⁸	4736 (72)	Lek moczopędny (chlortalidon) lub placebo	4,5 roku (średnia)	Istotna, 36% redukcja częstości udarów mózgu, 54% niewydolności lewokomorowej serca i 33% zawałów serca. Nieistotna redukcja liczby zgonów z powodu chorób sercowo-naczyniowych i umieralności całkowitej
MRC ²⁷	4396 (70)	Lek moczopędny (chlortalidazyl bądź amilorid) lub β-adrenolityk (atenolol), lub placebo	5,8 roku (średnia)	Istotna, 31% redukcja ryzyka udaru mózgu, 44% choroby wieńcowej, 35% powikłań sercowo-naczyniowych i 29% zgonów z powodu chorób sercowo-naczyniowych w grupie leczonej lekiem moczopędnym
STOP-Hypertension ³⁰	1627 (76)	Lek moczopędny i/lub β-adrenolityk, lub placebo	25 miesięcy (średnia)	Istotna, 47% względna redukcja wszystkich typów udarów mózgu i 43% śmiertelności
Syst-Eur ³²	4695 (70)	Antagonista kanałów wapniowych (nitrendypina), inhibitor ACE (enalapryl) i/lub hydrochlorotiazyd, lub placebo	2 lata (mediana)	Istotna, 42% redukcja częstości udarów mózgu (zakończonych i niezakończonych zgonem), 26% redukcja powikłań sercowych, zakończonych i niezakończonych zgonem (niewydolność serca, zawał serca, nagła śmierć sercowa)

MRC – Medical Research Council, SHEP – Systolic Hypertension in the Elderly Program, STOP-Hypertension – Swedish Trial in Old Patients with Hypertension, Syst-Eur – Systolic Hypertension in Europe

wzrost liczby zgonów w grupie leczonej intensywnie. Lekarze muszą indywidualnie rozważyć ryzyko, koszty, bezpieczeństwo i skuteczność różnych sposobów terapii, zwłaszcza u najstarszych chorych.

Leczenie przeciwnadciśnieniowe u chorych w podeszłym wieku

W USA nadciśnienie tętnicze jest częstą chorobą – na podstawie danych z badania NHANES III (Third National Health and Nutritional Examination Survey) szacuje się, że choruje na niego 42,7 mln dorosłych osób.²¹ Nadciśnienie tętnicze występuje często również u osób w podeszłym wieku, stwierdza się je u prawie 2/3 pacjentów ≥65. r.ż. Jak wynika z badania NHANES III,

częstość występowania nadciśnienia tętniczego zwiększa się z 3,4-8,6% u osób w wieku 20-34 lat do 42,9-44,2% u osób w wieku 55-64 lat i do 64,2-77,3% u osób ≥75. r.ż.²² U osób starszych nadciśnienie tętnicze nie tylko jest powszechną chorobą, lecz także stanowi czynnik ryzyka zespołów wieńcowych, udarów mózgu i miażdżycy tętnic obwodowych, zwiększając ryzyko względne ich wystąpienia prawie 1,5-2,5 razy.²³⁻²⁶

W kilku dużych badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem osób w podeszłym wieku wykazano kluczową rolę kontroli ciśnienia tętniczego w zapobieganiu chorobom sercowo-naczyniowym, udarom mózgu i zmniejszaniu ryzyka zgonu (tab. 1).^{27-32,33} Przed opublikowaniem wyników badania HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial)³³ w innych badaniach wykazano ko-

Tabela 2. Przeprowadzone z randomizacją, kontrolowane placebo badania kliniczne dotyczące leczenia statynami w ramach profilaktyki pierwotnej

Badanie kliniczne	Badana populacja	Stosowane leczenie	Czas obserwacji	Podsumowanie wyników
WOSCOPS ⁴⁷	6595 pacjentów z hipercholesterolemią; wiek: 45-64 lata	Prawastatyna 40 mg/24h lub placebo	4,9 roku (średnia)	31% redukcja częstości zawału serca niezakończonego zgonem lub zgonów z powodu choroby wieńcowej i 22% redukcja umieralności całkowitej
AFCAPS /TexCAPS ⁴³	6605 osób z umiarkowanie zwiększonym stężeniem cholesterolu (średnie stężenie cholesterolu LDL 150 mg/dl); średnia wieku: 58 lat; wiek: 45-73 lata (w tym 1416 chorych ≥65. r.ż.)	Lowastatyna 20-40 mg/24h lub placebo	5,2 roku (średnia)	37% redukcja częstości zawału serca zakończonego i niezakończonego zgonem, dławicy niestabilnej, nagłej śmierci sercowej; 40% redukcja częstości zawału serca zakończonego i niezakończonego zgonem, 25% redukcja częstości wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych, 25% redukcja częstości powikłań wieńcowych zakończonych i niezakończonych zgonem i 33% redukcja częstości rewaskularyzacji
HPS ⁴⁴	20 536 z grupy wysokiego ryzyka; wiek: 40-80 lat (w tym 5806 chorych ≥70. r.ż.)	Symwastatyna 40 mg/24h lub placebo	5 lat (średnia)	Około 25% redukcja częstości zawału serca niezakończonego zgonem, zgonu z powodu choroby wieńcowej, udaru mózgu zakończonych lub niezakończonych zgonem i rewaskularyzacji wieńcowej i niewieńcowej
ASCOT-LLA ⁴⁵	10 305 chorych z nadciśnieniem tętniczym; średnia wieku: 63 lata; wiek: 40-79 lat (w tym 6570 chorych ≥60. r.ż.)	Atorwastatyna 10 mg/24h lub placebo	3,3 roku (mediana)	36% redukcja częstości zdarzeń składających się na parametr oceny końcowej (zawał serca niezakończony zgonem, łącznie z niemym zawałem serca i zgon z powodu choroby wieńcowej)
PROSPER ⁴⁶	4695; średnia wieku: 75 lat; wiek: 70-82 lata	Prawastatyna 40 mg/24h lub placebo	3,2 roku (średnia)	15% redukcja częstości zdarzeń składających się na parametr oceny końcowej (zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał serca niezakończony zgonem i udar mózgu zakończony i niezakończony zgonem); 24% redukcja umieralności z powodu choroby wieńcowej. Bez istotnego wpływu na częstość udarów mózgu, pogorszenie funkcji poznawczych czy niesprawność

AFCAPS/TexCAPS – Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; ASCOT-LLA – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm; HPS – Heart Protection Study; PROSPER – Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease; WOSCOPS – West of Scotland Coronary Prevention Study

rzystny wpływ obniżania ciśnienia tętniczego na rokowanie sercowo-naczyniowe, w tym częstość udarów mózgu i innych zdarzeń naczyniowych u chorych do ok. 80. r.ż. Te duże badania z randomizacją wyjaśniły rolę terapii przeciwnadciśnieniowej w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów w podeszłym wieku (do ok. 80. r.ż.) zarówno z izolowanym nadciśnieniem tętniczym skurczowym,^{28,32} jak i przy podwyższonym ciśnieniu tętniczym skurczowym i rozkurczowym.^{27,30} Biorąc jednak pod uwagę dowody na odwrotną zależność między ciśnieniem tętniczym a ryzykiem zgonu u chorych ≥ 80 . r.ż., pozostawało niejasne, czy korzyści z leczenia przeciwnadciśnieniowego mogą być przenoszone na osoby ≥ 80 . r.ż.³⁴⁻³⁶ Rolę leczenia przeciwnadciśnieniowego w subpopulacji chorych ≥ 80 . r.ż. oceniono w dwóch badaniach – metaanalizie podgrup z badań przeprowadzonych z randomizacją nad leczeniem przeciwnadciśnieniowym u chorych w podeszłym wieku³¹ oraz kontrolowanym placebo badaniu z randomizacją.³³ Wyniki metaanalizy podgrup, którą objęto 1670 osób ≥ 80 . r.ż., wykazały, że leczenie przeciwnadciśnieniowe w tej subpopulacji skutkuje 34% zmniejszeniem częstości udarów mózgu, 22% zdarzeń sercowo-naczyniowych i 39% niewydolności serca.³¹ Związek terapii przeciwnadciśnieniowej z umieralnością u osób ≥ 80 . r.ż. pozostawał jednak niewyjaśniony do opublikowania wyników badania HYVET. W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu HYVET, które objęło 3845 osób ≥ 80 . r.ż. (średnia wieku 83,6 roku), stosowano terapię przeciwnadciśnieniową z wykorzystaniem leków moczopędnych, dążąc do docelowych wartości ciśnienia tętniczego 150/80 mmHg. Po zakończeniu obserwacji, której mediana wynosiła 1,8 roku, okazało się, że leczenie przeciwnadciśnieniowe wpłynęło na 30% redukcję częstości występowania udarów mózgu oraz 64% niewydolności serca. Co więcej, w grupie podanej leczeniu stwierdzono 21% zmniejszenie liczby zgonów w porównaniu z grupą stosującą placebo. Podsumowując, leczenie przeciwnadciśnieniowe chorych w podeszłym wieku jest skuteczne pod względem zapobiegania udarom mózgu, niewydolności serca i zgonom. Lekarze powinni być jednak świadomi występowania u osób starszych licznych klinicznie jawnych oraz subklinicznych chorób współistniejących, a także częstszych działań niepożądanych terapii przeciwnadciśnieniowej, zwłaszcza hipotonii ortostatycznej oraz pogorszenia czynności nerek.

Niewyjaśniona pozostaje kwestia wartości docelowej ciśnienia tętniczego u chorych w podeszłym wieku. Wartości przyjmowane w dotychczasowych badaniach (np. 150/80 mmHg w badaniu HYVET) różnią się od tych proponowanych w zaleceniach.³⁷ Należy wziąć to pod uwagę, stosując te zalecenia w przypadku starszych pacjentów. Dążąc do powszechnie przyjętych docelowych wartości ciśnienia tętniczego, lekarze powinni pamiętać, że największe korzyści w badaniach klinicznych w populacji geriatrycznej osiągnięto, obniżając ciśnienie tętnicze o 25 mmHg lub do mniej niż 150/90 mmHg.

Inne parametry oceny końcowej, których związek z leczeniem przeciwnadciśnieniowym wciąż jest niejasny, to pogarszanie się funkcji poznawczych i otępienie. Terapia przeciwnadciśnieniowa może zapobiegać pogarszaniu się funkcjonowania poprzez zmnie-

szanie progresji zaburzeń poznawczych i częstości występowania nowych przypadków otępienia.^{38,39} W tej części badania Syst-Eur, która dotyczyła analizy związku między nadciśnieniem tętniczym a otępieniem naczyniowym,³⁹ porównano leczenie przeciwnadciśnieniowe z placebo u 2418 chorych ≥ 60 . r.ż. (średnia wieku 69,9 roku). W badaniu tym rozpoznanie otępienia ustalano wstępnie na podstawie wyniku punktowego (≤ 23) uzyskiwanego w kwestionariuszu MMSE (Mini-Mental State Exam), a potwierdzano, stosując kryteria zawarte w trzecim, zrewidowanym wydaniu „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”. Po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 2 lata, stwierdzono, że terapia za pomocą antagonisty kanałów wapniowych – nitrendypiny – lub w skojarzeniu z inhibitorem ACE bądź diuretykiem tiazydowym wpływała na 50% względną redukcję występowania nowych przypadków otępienia. Mimo że w badaniu SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) nie wykazano takiego związku z leczeniem przeciwnadciśnieniowym z zastosowaniem chlortalidonu, w kolejnej analizie zwrócono uwagę na możliwość zafałszowania tych wyników z powodu nieproporcjonalnego wycofywania się z badania chorych z porównywanych grup.^{28,38}

W redukcji ryzyka chorób sercowo-naczyniowych ważną rolę odgrywa dobór leku przeciwnadciśnieniowego. Kwestii tej dotyczyło badanie ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial),⁴⁰ które przeprowadzono z randomizacją, porównując cztery grupy leków przeciwnadciśnieniowych u 33 357 dorosłych chorych z jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej. W skład badanej populacji wchodziło 24 330 pacjentów ≥ 55 . r.ż. Złożonym pierwszorzędowym parametrem oceny końcowej w ALLHAT był zgon z powodu choroby wieńcowej lub zawał serca niezakończony zgonem. Drugorzędowymi parametrami oceny końcowej były: śmiertelność, udar mózgu, złożony parametr oceniający powikłania wieńcowe składający się z pierwszorzędowego parametru oceny końcowej oraz rewaskularyzacji wieńcowej i dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji i w końcu złożony parametr oceniający wszystkie przejawy choroby sercowo-naczyniowej obejmujący chorobę wieńcową, udar mózgu, leczoną dławicę piersiową niewymagającą hospitalizacji, niewydolność serca i miażdżycę tętnic obwodowych. Wyniki badania ALLHAT udowodniły, że leczenie diuretykiem tiazydowym należy stosować u większości chorych z nadciśnieniem tętniczym na początku terapii.⁴¹ Jest to zgodne z zaleceniami 7. raportu JNC (Joint National Committee) na temat zapobiegania, wykrywania, oceny i leczenia nadciśnienia tętniczego w populacji ogólnej, łącznie z chorymi w podeszłym wieku.³⁷

Leczenie hipolipemizujące z zastosowaniem statyn u chorych w podeszłym wieku

Podobnie jak w przypadku innych działań mających na celu zapobieganie chorobom układu krążenia intensywność terapii hipolipemizującej jest uzależniona od indywidualnie oszacowanego ryzyka całkowitego. Pomocne są tutaj zrewidowane rekomendacje National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Pa-

Tabela 3. Przeprowadzone z randomizacją, kontrolowane placebo badania kliniczne dotyczące leczenia statynami w ramach profilaktyki wtórnej

Badanie kliniczne	Badana populacja	Stosowane leczenie	Czas obserwacji	Podsumowanie wyników
4S ⁴⁹	4444 chorych z hipercholesterolemią; średnia wieku: 58 lat (mężczyźni) i 61 lat (kobiety); wiek: 35-74 lata (w tym 2284 chorych ≥ 60 . r.ż.)	Symwastatyna 10-40 mg/24h lub placebo	5,4 roku (mediana)	42% względna redukcja liczby zgonów związanych z chorobą wieńcową, 35% redukcja liczby zgonów związanych z chorobą sercowo-naczyniową, 30% redukcja śmiertelności; 37% względna redukcja ryzyka zawału serca niezakończony zgonem. Podobne korzyści stwierdzono u chorych ≥ 60 . i ≤ 60 . r.ż.
CARE ⁵⁰	4159; średnia wieku: 59 lat; wiek: 21-75 lat (w tym 2129 chorych ≥ 60 . r.ż.)	Prawastatyna 40 mg/24h lub placebo	5 lat (mediana)	24% względna redukcja częstości zdarzenia stanowiącego pierwszorzędowy parametr oceny końcowej: zgonu z powodu choroby wieńcowej lub zawału serca
LIPID ⁵¹	9014 z grupy wysokiego ryzyka; mediana wieku: 62 lata; wiek: 31-75 lat (w tym 2168 chorych w wieku 65-69 lat i 1346 ≥ 70 . r.ż.)	Prawastatyna 40 mg/24h lub placebo	6,1 roku (średnia)	24% redukcja liczby zgonów związanych z chorobą wieńcową i 22% redukcja śmiertelności; poza tym redukcja częstości zawału serca niezakończony zgonem i udaru mózgu

4S – Scandinavian Simvastatin Survival Study, CARE – Cholesterol and Recurrent Events, LIPID – Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemia

nel III.^{13,42} Zgodnie z nimi do grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego należą osoby z rozpoznaną chorobą wieńcową lub takie, u których 10-letnie ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych związane z obecnością czynników ryzyka wynosi $\geq 20\%$. Oprócz osób z chorobą sercowo-naczyniową do grupy bardzo dużego ryzyka zalicza się też pacjentów z rozpoznaną cukrzycą, zespołem metabolicznym lub przebyłym ostrym zespołem wieńcowym. U wszystkich chorych z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego docelowa wartość stężenia cholesterolu LDL wynosi < 100 mg/dl, natomiast w grupie bardzo dużego ryzyka należy jako cel terapeutyczny rozważyć uzyskanie stężenia cholesterolu LDL < 70 mg/dl. Istnieją dowody skuteczności stosowania statyn u osób starszych niezależnie od tego, czy rozpoznano u nich chorobę sercowo-naczyniową, czy nie.

W kilku badaniach nad lekami hipolipemizującymi, a w szczególności inhibitorami reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koezemu A (statynami), przeprowadzonych z udziałem chorych w podeszłym wieku lub do których włączono wystarczającą liczbę starszych pacjentów, wykazano, że terapia hipolipemizująca z zastosowaniem statyn jest skuteczna i bezpieczna u osób co naj-

miej do 80. r.ż. Leki tej grupy skutecznie zmniejszały stężenie cholesterolu LDL, wskaźniki powikłań z powodu chorób sercowo-naczyniowych oraz zgonów – zarówno spowodowanych chorobami układu krążenia, jak i innymi. Wyniki te były analogiczne w badaniach nad prewencją pierwotną i wtórną chorób sercowo-naczyniowych. Co więcej, stwierdzono, że korzystny efekt działania statyn jest niezależny od początkowego stężenia cholesterolu.

W zaleceniach dotyczących profilaktyki pierwotnej promuje się wprowadzenie bezterminowo zmian stylu życia, takich jak zdrowy sposób odżywiania się, utrzymanie prawidłowej masy ciała i aktywność fizyczna, w celu ograniczenia powikłań miażdżycy.¹³ Korzystne może być też zastosowanie leków hipolipemizujących. W badaniach klinicznych przeprowadzonych z randomizacją udowodniono skuteczność statyn w profilaktyce pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych u chorych w średnim wieku z grupy dużego ryzyka i u młodszych chorych z populacji geriatrycznej (tab. 2).⁴³⁻⁴⁷ W niedawnej metaanalizie oceniającej rolę statyn w prewencji pierwotnej chorób układu krążenia wykazano również, że ich stosowanie wiąże się z istotną redukcją częstości cięż-

kich powikłań sercowo-naczyniowych, zawału serca, śmiertelności i zgonów spowodowanych chorobą sercowo-naczyniową, co wskazuje na istotne miejsce leków tej grupy w postępowaniu.⁴⁸

W badaniach dotyczących profilaktyki wtórnej stwierdzono skuteczność statyn u chorych w różnym wieku i z różnymi wyjściowymi stężeniami cholesterolu. Kilka tych badań przedstawiono w tabeli 3.⁴⁹⁻⁵¹ W tych randomizowanych kontrolowanych placebo badaniach nad zastosowaniem statyn u osób z rozpoznaną chorobą wieńcową wykazano zmniejszenie częstości nowych zdarzeń, w tym: zawału serca niezakończonym zgonem, rewaskularyzacji wieńcowej, udarów mózgu, a także zgonów z powodu choroby wieńcowej i śmiertelności. Podobne do wyników badania CARE (Cholesterol and Recurrent Events)⁵⁰ oraz LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease),⁵¹ w którym stężenia cholesterolu u pacjentów uważano za umiarkowanie zwiększone, były wyniki badania 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study).⁴⁹ Udowodniono w nim skuteczność statyn w prewencji wtórnej, co było widoczne w redukcji częstości nowych zdarzeń oraz zgonów zarówno u młodszych (<60. r.ż.), jak i starszych (≥60. r.ż.) uczestników badania ze zwiększonym stężeniem cholesterolu i współistniejącą chorobą wieńcową.

Z dostępnych danych naukowych wynika, że stosowanie statyn jest bezpieczne. Mimo obaw dotyczących ich związku z występowaniem nowotworów w metaanalizie dużych badań nie stwierdzono takiej zależności.^{46,52,53} W badaniach klinicznych częstość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem statyn była niewielka.⁵⁴ Nie znaleziono też dowodów świadczących o tym, że u chorych najstarszych (≥80. r.ż.) wyniki te byłyby inne.

Leczenie kwasem acetylosalicylowym u chorych w podeszłym wieku

Kwas acetylosalicylowy – inhibitor cyklooksygenazy hamujący powstawanie tromboksanu A_2 – jest skuteczny w profilaktyce pierwotnej i wtórnej w grupach dużego ryzyka sercowo-naczyniowego. Włączenie go do leczenia wymaga jednak rozważenia ryzyka krwawienia, zwłaszcza krwotoku do przewodu pokarmowego. Wyniki niedawnego badania wykazały, że szacowana częstość (na 1000 osobolat) powikłań ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego związanych ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego u osób bez wcześniejszych czynników ryzyka i niestosujących niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) rośnie z 4,8 i 2,4 u chorych w wieku 60-69 lat do 12,0 i 6,0 u chorych ≥80. r.ż. (odpowiednio mężczyzn i kobiet).⁵⁵ Częstość uszkodzenia przewodu pokarmowego na skutek przyjmowania kwasu acetylosalicylowego jest średnio dwa razy większa niż u pacjentów nieleczonych tym lekiem i stanowi jedną czwartą powikłań tego typu w porównaniu z zastosowaniem kwasu acetylosalicylowego w skojarzeniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

We wcześniejszych zaleceniach rekomendowano stosowanie kwasu acetylosalicylowego w ramach profilaktyki pierwotnej choroby wieńcowej u kobiet i mężczyzn należących do grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego.^{56,57} Opierając się na danych z nowszych badań naukowych, m.in. Women's Health Study,⁵⁸ amerykańska

instytucja zajmująca się profilaktyką – USPTF (U.S. Preventive Services Task Force)⁵⁹ – opublikowała nowe wytyczne. USPTF proponuje w nich stosowanie kwasu acetylosalicylowego u mężczyzn w wieku 45-79 lat w celu redukcji występowania zawału serca i u kobiet w wieku 55-79 lat w celu zmniejszenia częstości występowania udaru niedokrwiennego mózgu wtedy, gdy spodziewana korzyść przewyższa ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Raport USPTF powstały na podstawie niedawnej metaanalizy dotyczącej zastosowania kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce pierwotnej dostarcza danych na temat potencjalnych korzyści (wyrażone liczbą zawałów serca u mężczyzn i udarów mózgu u kobiet) takiego leczenia. W metaanalizie tej wykazano, że stosowanie kwasu acetylosalicylowego wiązało się z 32% względną redukcją częstości zawałów serca i 17% udarów niedokrwienych mózgu.⁶⁰ Ocena powikłań ze strony układu pokarmowego była natomiast oparta na częstości występowania krwawień u osób niestosujących niesteroidowych leków przeciwzapalnych, które nie zgłaszały bólu w nadbrzuszu i nie chorowały w przeszłości na chorobę wrzodową.⁵⁵ Wartość progowa 10-letniego ryzyka choroby wieńcowej, powyżej której korzyść w zapobieganiu zawałom serca u mężczyzn przewyższała potencjalne szkody, zwiększała się z 4% u chorych w wieku 45-49 lat do 12% w wieku 70-79 lat. U kobiet wartość ta w przypadku zapobiegania udarowi niedokrwinnemu mózgu zwiększała się z 3% u chorych w wieku 55-59 lat do 11% w wieku 70-79 lat. Osoby w podeszłym wieku często jednak stosują dodatkowe leki z powodu chorób współistniejących (np. warfarynę z powodu migotania przedsionków), należy więc wziąć to pod uwagę przed rozpoczęciem w tej populacji terapii antyagregacyjnej. Potrzeba nowych badań naukowych, które dostarczyłyby danych na temat spodziewanych korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych u chorych w podeszłym wieku, zwłaszcza w grupie pacjentów najstarszych (≥80. r.ż.).

Podsumowanie

Szacuje się, że w ciągu najbliższych dekad populacja chorych w podeszłym wieku w USA znacznie wzrośnie. Choroby sercowo-naczyniowe stanowią główną przyczynę powikłań i zgonów u osób starszych, dlatego należałoby położyć nacisk na działania prewencyjne. W wielu badaniach klinicznych stosowano interwencje profilaktyczne właśnie w populacji geriatrycznej. Ich wyniki dostarczyły cennych wskazówek dotyczących zapobiegania chorobom układu krążenia u chorych w podeszłym wieku, głównie do 80. r.ż., a w przypadku nadciśnienia tętniczego – również u starszych pacjentów. Oczekując na wyniki kolejnych badań, lekarze nie powinni wahać się, czy stosować zdecydowane metody prewencji chorób sercowo-naczyniowych u chorych co najmniej do 80. r.ż.

Oświadczenie

Nie zgłoszono żadnych konfliktów interesów w związku z powyższym artykułem.

Adres do korespondencji: Anne B. Newman, MD, MPH. Center for Aging and Population Health, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, 130 North Bellefield Avenue, Room 532, Pittsburgh, PA 15213, USA. E-mail: newmana@edc.pitt.edu

© Copyright 2010 Current Medicine Group LLC, a division of Springer Science & Business Media LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. Wszystkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być gdziekolwiek ani w jakikolwiek sposób wykorzystywana bez pisemnej zgody Current

Science Inc. i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in any information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission of Current Medicine Group LLC and Medical Tribune Polska.

Piśmiennictwo:

- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics – 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009;119:e21-181.
- Agency for Healthcare Research and Quality HCUP: HCUPnet. Available at <http://www.hcup.ahrq.gov/HCUPnet.jsp>. Accessed March 15, 2009.
- Hofman A, Ott A, Breteler MM, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 1997;349:151-154.
- Kilander L, Nyman H, Boberg M, et al. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998;31:780-786.
- Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: a population-based study. *Neurology* 2001;56:1683-1689.
- Swan GE, DeCarli C, Miller BL, et al. Association of midlife blood pressure to late-life cognitive decline and brain morphology. *Neurology* 1998;51:986-993.
- Newman AB, Gottdiener JS, McBurnie MA, et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M158-166.
- Newman AB, Arnold AM, Naydeck BL, et al. „Successful aging”: effect of subclinical cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:2315-2322.
- Greenland P, Knoll MD, Stamler J, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA* 2003;290:891-897.
- Kannel WB: Cardiovascular risk factors in the elderly. *Coron Artery Dis* 1997;8:565-575.
- Kronmal RA, Cain KC, Ye Z, Omenn GS: Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. A report based on the Framingham data. *Arch Intern Med* 1993;153:1065-1073.
- Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829-1839.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
- Smith SC Jr, Greenland P, Grundy SM: AHA Conference Proceedings. Prevention conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: executive summary. American Heart Association. *Circulation* 2000;101:111-116.
- Arnold AM, Psaty BM, Kuller LH, et al. Incidence of cardiovascular disease in older Americans: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:211-218.
- Greenland P, Smith SC Jr, Grundy SM: Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation* 2001;104:1863-1867.
- Greenland P, LaBree L, Azen SP, et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291:210-215.
- McClelland RL, Nasir K, Budoff M, et al. Arterial age as a function of coronary artery calcium (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). *Am J Cardiol* 2009;103:59-63.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
- Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, et al. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension* 2001;37:869-874.
- Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995;25:305-313.
- Aronow WS, Ahn C: Risk factors for new coronary events in a large cohort of very elderly patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996;77:864-866.
- Aronow WS, Ahn C, Gutstein H: Risk factors for new atherothrombotic brain infarction in 664 older men and 1,488 older women. *Am J Cardiol* 1996;77:1381-1383.
- Aronow WS, Sales FF, Etienne F, Lee NH: Prevalence of peripheral arterial disease and its correlation with risk factors for peripheral arterial disease in elderly patients in a long-term health care facility. *Am J Cardiol* 1988;62:644-646.
- Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;287:1003-1010.
- Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ* 1992;304:405-412.
- Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991;265:3255-3264.
- Amery A, Birkenhager W, Brixko P, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985;1:1349-1354.
- Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-1285.
- Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *INDANA Group. Lancet* 1999;353:793-796.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised doubleblind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-764.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-1898.
- Oates DJ, Berlowitz DR, Glickman ME, et al. Blood pressure and survival in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:383-388.
- Rastas S, Pirttila T, Viramo P, et al. Association between blood pressure and survival over 9 years in a general population aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:912-918.
- Satish S, Freeman DH Jr, Ray L, Goodwin JS. The relationship between blood pressure and mortality in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:367-374.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
- Di Bari M, Pahor M, Franse LV, et al. Dementia and disability outcomes in large hypertension trials: lessons learned from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) trial. *Am J Epidemiol* 2001;153:72-78.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-1351.
- Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-2997.
- Wright JT Jr, Probstfield JL, Cushman WC, et al. ALLHAT findings revisited in the context of subsequent analyses, other trials, and meta-analyses. *Arch Intern Med* 2009;169:832-842.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA* 1998;279:1615-1622.
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-1158.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-1630.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med* 1995;333:1301-1307.
- Mills EJ, Rachlis B, Wu P, et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1769-1781.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-1389.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N Engl J Med* 1996;335:1001-1009.
- Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278.
- Björke LM, LeLorier J. Do statins cause cancer? A metaanalysis of large randomized clinical trials. *Am J Med* 2001;110:716-723.
- Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97:52C-60C.
- Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications. *BMC Med* 2006;4:22.
- Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002;136:157-160.

57. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. Circulation 2002;106:388-391.
58. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary

prevention of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2005;352:1293-1304.

59. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2009;150:396-404.
60. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, et al.: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2006;295:306-313.



Komentarz:

dr hab. med. Jerzy Gąsowski,
Klinika Chorób Wewnętrznych
i Geriatrii Katedry Chorób
Wewnętrznych i Gerontologii UJ,
Kraków

W ostatnich latach zagadnienia związane z ryzykiem sercowo-naczyniowym u pacjentów w podeszłym wieku znalazły się w centrum uwagi świata medycznego. Składa się na to wiele przyczyn. Populacja osób po 65. r.ż. zwiększa się dynamicznie na całym świecie. Szacuje się, że połowa osób, które urodziły się w ostatnich latach w takich krajach jak Wielka Brytania, Niemcy, Dania czy Japonia, dożyje swoich setnych urodzin.¹ Wiadomo też, że osoby w starszym wieku stanowią większość pacjentów korzystających z usług medycznych, a choroby układu krążenia związane z procesem miażdżycowym są główną przyczyną powikłań i zgonów. W związku z tym możliwość zapobiegania ciężkim powikłaniom chorobowym ma tu zarówno wymiar indywidualny, jak i społeczny.

Omawiany artykuł to rzeczowy obraz opisywanego zjawiska.² Niemniej jednak warto go nieco poszerzyć na podstawie toczącej się dyskusji dotyczącej nadciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku.

Nadciśnienie tętnicze jest uważane za najistotniejszy modyfikowalny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, szczególnie często występujący u osób w starszym wieku, u których dominuje izolowane nadciśnienie skurczowe. Wciąż za powszechnie obowiązujące uważa się twierdzenie, że ryzyko sercowo-naczyniowe wzrasta liniowo od wartości ciśnienia skurczowego ok. 115 mmHg i że zależność ta jest podobna u wszystkich chorych niezależnie od wieku.³ Europejskie wytyczne dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym ogłoszone w 2007 r. utrzymywały jednolity punkt odcięcia dla nadciśnienia tętniczego, niezależnie od wieku pacjenta, przy wartości 140 mmHg.³ Istnieje jednak wiele danych świadczących o tym, że ryzyko sercowo-naczyniowe wzrasta od różnych wartości ciśnienia w zależności od wieku. W 2000 r. grupa badaczy, do której należałem, wykazała związek ciśnienia skurczowego z powikłaniami sercowo-naczyniowymi u pacjentów po 60. r.ż. z izolowanym nadciśnieniem skurczowym rozpoznanym od wartości 160 mmHg.⁴ Byliśmy też w stanie wykazać ponad

wszelką wątpliwość skuteczność leczenia tak pojętego izolowanego nadciśnienia skurczowego w odniesieniu do redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego.⁴ W tym samym roku Port i wsp. ogłosili wyniki metaanalizy danych pochodzących z badania Framingham, w której wykazali, że wartość ciśnienia skurczowego, od której istotnie wzrasta ryzyko zgonu, jest większa dla pacjentów w wieku 65-74 lat (160 mmHg dla mężczyzn i 170 mmHg dla kobiet) w porównaniu z młodszymi grupami wiekowymi, gdzie wartość ta wynosi 140 mmHg.⁵

Korzyści płynące z obniżania wartości ciśnienia poniżej zakładanego progu wydają się również zależeć od celu terapeutycznego i wieku chorego. Poza otwartym badaniem JATOS przeprowadzonym w populacji japońskiej, w którym nie udało się wykazać, że obniżanie ciśnienia poniżej 140 mm Hg przynosi korzyść, do żadnego z prowadzonych dotąd badań klinicznych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku, w których wykazano korzyści z leczenia nadciśnienia w tej grupie wiekowej, nie włączano osób z wartościami ciśnienia skurczowego w przedziale między 140 a 160 mmHg. W żadnym z tych badań nie stawiano też sobie za cel obniżenia ciśnienia skurczowego poniżej wartości 140 mmHg.⁶ Niemniej jednak w kilku z tych badań udało się zmniejszyć ciśnienie skurczowe do 150 mmHg – najczęściej zakładanego celu terapii.⁶ Ostatnio opublikowana rewizja europejskich wytycznych postępowania w nadciśnieniu (dokument dopełniający wytyczne z 2007 r. na podstawie nowych istotnych wyników badań) świadczy o tym, że dostrzeżono konieczność zrewidowania docelowych wartości ciśnienia skurczowego u pacjentów w podeszłym wieku.⁷ Za rozsądny cel terapii nadciśnienia tętniczego przyjmuje się obecnie wartość 150 mmHg dla ciśnienia skurczowego. Autorzy aktualizacji wytycznych słusznie opowiadają się za koniecznością przeprowadzenia badania z randomizacją, kontrolowanego placebo, które odpowiedziałoby na pytanie, czy leczenie łagodnego nadciśnienia tętniczego skurczowego (w przedziale 140-160 mmHg) istotnie przynosi korzyść.⁸

Kolejnym ważnym aspektem jest możliwość przenoszenia wyników badań klinicznych na całą populację chorych obciążonych danym czynnikiem ryzyka. Wyraźnie widać to na przykładzie dyskutowanego przez Yazdanyara i Newman badania HYVET. Wyniki tego badania, w którym ponad wszelką wątpliwość wykazano korzyści płynące dla pacjentów po 80. r.ż. z leczenia przeciwnadciśnieniowego (zwłaszcza redukcję ryzyka niewydolności serca i zgonu w trwającej przeciętnie 2 lata obserwacji), nie mogą być, niestety, podstawą do włączania stosowanego w nim leczenia u wszystkich chorych w tej grupie wiekowej. Pacjenci zakwalifikowani do badania HYVET byli zdrowi

niż przeciętny pacjent z nadciśnieniem tętniczym, który dożył dziewiątej dekady. Tylko u co dziesiątego chorego stwierdzono w przeszłości jakąkolwiek patologię układu krążenia (w tym wywiad w kierunku niewydolności serca u 2,9% osób i w kierunku zawału serca u 3,2%).⁹ Jak wykazali Messerli i wsp. na podstawie polskich danych, bardzo duży odsetek naszych pacjentów w bardzo zaawansowanym wieku chorych na nadciśnienie tętnicze nie zakwalifikowałby się do udziału w żadnym badaniu klinicznym z uwagi na zły stan ogólny, fakt przebywania w instytucji opiekuńczej lub przebyte powikłania często wymagające specyficznego postępowania.¹⁰ Problem możliwości uogólnienia danych z dużych badań w stosunku do całej populacji osób w podeszłym wieku nabiera znaczenia w świetle tego, że jak przyznają Yazdanyar i Newman, u pacjentów z tej grupy wiekowej, z licznymi współistniejącymi stanami chorobowymi często występuje zespół słabości (*frailty syndrome*).² Główną rolę odgrywa w nim interakcja różnych ogólnoustrojowych zaburzeń, przede wszystkim sarkopenii i zaburzeń endokrynych.¹¹ Pacjent z zespołem słabości w bardzo zaawansowanym wieku może odnieść większą korzyść z zapobiegania upadkom i wynikającej z nich chorobowości niż z mechanicznej próby wyeliminowania wszystkich czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Zwracając baczną uwagę na modyfikowalne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u osób w podeszłym wieku, pamiętajmy, że stosowane obecnie skale oceny globalnego ryzyka nie obejmują zwykle pacjentów w bardzo podeszłym wieku, tj. >70.-75. r.ż. Miejmy też na uwadze, że u pacjentów z tej grupy wiekowej sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka bądź klinicznie jawna choroba układu krążenia występują łącznie z innymi chorobami i dlatego wymagają one geriatrycznego postępowania leczniczego obejmującego wszystkie występujące u nich problemy zdrowotne.

Piśmiennictwo:

1. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet* 2009;374(9696):1196-1208.
2. Yazdanyar A, Newman AB. The burden of cardiovascular disease in the elderly: morbidity, mortality, and costs. *Clin Geriatr Med* 2009;25(4):563-77, vii.
3. Mancia G, De BG, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25(9):1751-1762.
4. Staessen JA, Gąsowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355(9207):865-872.
5. Port S, Demer L, Jennrich R, et al. Systolic blood pressure and mortality. *Lancet* 2000;355(9199):175-180.
6. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009;27(5):923-934.
7. Mancia G, Laurent S, Gabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press* 2009;18(6):308-347.
8. Redon J, Cifkova R, Laurent S, et al. Mechanisms of hypertension in the cardiometabolic syndrome. *J Hypertens* 2009;27(3):441-451.
9. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358(18):1887-1898.
10. Messerli FH, Sulicka J, Gryglewska B. Treatment of hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2008;359(9):972-973.
11. Shardell M, Hicks GE, Miller RR, et al. Association of low vitamin D levels with the frailty syndrome in men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64(1):69-75.