

STUDIE VALUE – VALSARTAN VERZUS AMLODIPIN V LÉČBĚ HYPERTENZE

Jiří Vítovec¹, Jindřich Špinar²

¹1. interní kardiologická klinika, LF MU a FN u svaté Anny v Brně

²Interní kardiologická klinika, LF MU a FN Brno v Brně

Studie VALUE srovnávala u 15 245 nemocných s hypertenzí valsartan a amlodipin samostatně i v kombinaci s jinými antihipertenzivy. Primární cíl (srdeční úmrtnost a nemocnost) byl ovlivněn oběma léky stejně, amlodipin byl účinnější v poklesu TK v prvních 6 měsících, s menším výskytem mozkových příhod a infarktu myokardu, naopak po valsartanu byl významně nižší výskyt nového diabetes mellitus.

Klíčová slova: hypertenze, amlodipin, valsartan.

THE VALSARTAN ANTIHYPERTENSIVE LONG-TERM USE EVALUATION TRIAL

In VALUE Trial were compared valsartan and amlodipine as monotherapy or combination in 15 245 hypertensive patients. Primary endpoint (cardiac mortality and morbidity) was not different, amlodipine was more efficient during first 6 months, with lower new stroke and myocardial infarction occurrence, on the contrary new diabetes mellitus was lower after valsartan treatment.

Key words: hypertension, amlodipine, valsartan.

Studie VALUE měla za cíl porovnat léčbu blokátorem receptorů pro angiotenzin (ARB) – valsartanem a blokátorem vápníkového kanálu – amlodipinem v randomizované, dvojité slepé studii u nemocných s hypertenzí a vysokým kardiovaskulárním rizikem (1, 2). Zařazení byli nemocní nad 50 let a dostali buď 80–160 mg valsartanu nebo 5–10 mg amlodipinu, při nedostatečné kontrole krevního tlaku (TK) byl po dvou měsících přidán

hydrochlorotiazid v dávce 12,5 až 25 mg, po 6 měsících léčby při nedostatečné kontrole TK (nad 140/90 mmHg) mohla být přidána další antihipertenziva, včetně inhibitorů ACE. Celkem bylo vybráno pro studii 18 119 nemocných a randomizováno 15 314 nemocných v 31 zemích (včetně České republiky) od ledna 1998 do prosince 1999. Zařazení do studie mohli být buď dosud neléčení hypertenzí s TK 160–210/95–115 mmHg, nebo nemocní s špatně kontrolovanou hypertenzí s TK <210/115 mmHg. Průměrná doba sledování byla 4,2 roku s rozpětím 4–6 let. Charakteristiku souboru ukazuje tabulka 1.

Výsledky

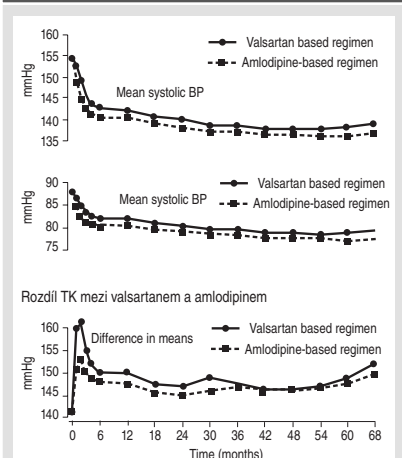
Krevní tlak byl po celou dobu studie vyšší ve valsartanové větvi o 4,0/2,1 mmHg v prvním měsíci, 1,5/1,3 mmHg v prvním roce a o 1,8/1,5 mmHg na konci studie (ob-

rázek 1). Dosažení cílového TK <140/90 na monoterapii či kombinaci ukazuje tabulka 2.

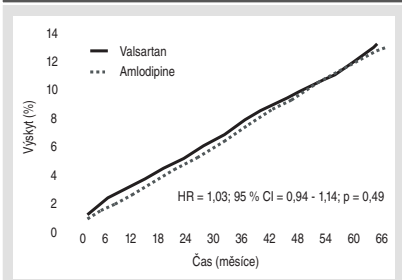
Hlavním výsledkem studie bylo, že primární cíl (srdeční mortalita a morbidita) byl v obou skupinách stejně ovlivněn (tabulka 3, obrázek 2). V sekundárních cílech byl nižší výskyt nového infarktu myokardu a CMP nižší ve skupině léčené amlodipinem, naopak výskyt srdečního selhání a hlavně vznik nového diabetes mellitus byl nižší ve valsartanové větvi.

Studie byla plánována v roce 1997, kdy nebyly ještě známy výsledky velkých klinických studií z poslední doby, především výsledky studie ALLHAT, která ukázala, že základem prevence kardiovaskulárních komplikací hypertenzí je na prvním místě dobrá kontrola krevního tlaku, teprve potom výběr antihipertenziva (4), obdobně je to uvedeno v Doporučení evropské kardiologické a hypertenzní společnosti (ESC/ESH) (7). Na

Obrázek 1. VALUE: Změny krevního tlaku



Obrázek 2. VALUE: Primární kombinovaný cíl



Tabulka 1. Vstupní charakteristika nemocných ve studii VALUE

Ukazatel	valsartan	amlodipin
počet nemocných	7 649	7 596
věk (roky)	67,2 ± 8,2	67,3 ± 8,1
TKs (mmHg)	154,5 ± 19,0	154,8 ± 19,0
TKd (mmHg)	87,4 ± 10,9	87,6 ± 10,7
cholesterol (mmol/l)	5,7 ± 1,2	5,7 ± 1,2
BMI (kg/m ²)	28,6 ± 5,1	28,7 ± 5,0
ischemická choroba srdeční (%)	45,6	46,0
ischemická choroba dolních končetin (%)	13,8	14,0
prodělaná mozková příhoda (%)	19,8	19,8

Tabulka 2. Počet nemocných, kteří dosáhli cílového TK

Léčba	valsartan	amlodipin
monoterapie	2 065 (27 %)	2 688 (35,3 %)
dvojkombinace s diuretikem	1 878 (24,6 %)	1 810 (23,8 %)
trojkombinace	1 758 (23 %)	1 279 (16,8 %)

Tabulka 3. Výsledky studie VALUE

	valsartan = 7 649	amlodipin = 7 596	p <
kombinovaný cíl	810 (10,6%)	749 (10,4%)	n. s.
srdeční mortalita	304 (4,0%)	304 (4,0%)	n. s.
infarkt myokardu	369 (4,8%)	313 (4,1%)	0,02
srdeční selhání	354 (4,6%)	400 (5,3%)	n. s.
CMP	322 (4,2%)	281 (3,7%)	n. s.
nový diabetes mellitus	690 (13,1%)	845 (16,4%)	0,0001

kombinovaný cíl = srdeční mortalita a morbidita, CMP = cévní mozková příhoda

druhé straně studie LIFE ukázala, že u nemocných s hypertrofií levé komory byl větší pokles cévních mozkových příhod a nižší výskyt diabetes mellitus při léčbě losartanem než při léčbě atenololem i při stejném poklesu krevního tlaku (5).

Hlavním závěrem studie VALUE je, že základem léčby hypertenze je pokles krevního tlaku, který je podstatnější než výběr antihypertenziva. Studie po celou dobu trvání ukázala lepší kontrolu krevního tlaku ve skupině nemocných léčených amlodipinem (obrázek 1), což je hlavním vysvětlením nižšího výskytu cévních mozkových příhod i infarktů myokardu ve větvi léčené amlodipinem. Po provedení adjustace podle krevního tlaku již nebyl nalezen žádný statistický význam v obou větvích. Tato adjustace byla provedena podle hodnoty systolického krevního tlaku v šestém měsíci, kdy počítačem byly vytvořeny dvojice podle TKs, věku, pohlaví, výskytu ICHS, CMP či diabetu (6).

Mnohem menší procento nemocných léčených amlodipinem potřebovalo kombinaci léčby, přičemž kontrola krevního tlaku byla v amlodipinové větvi lepší než ve větvi valsartanové. Vysvětlení je pravděpodobně v dávce a dávkování obou preparátů.

Amlodipin je doporučován podávat 1x denně v dávce 5–10 mg, zatímco valsartan je doporučen podávat 2x denně v dávce 80–160 mg. Dávkování valsartanu, které bylo použito ve studii VALUE tj. 1 × 160 mg je nedostatečné z pohledu dávky i dávkovacího intervalu. Studie prokázala velmi dobrou antihypertenzní účinnost 5–10 mg amlodipinu a horší účinnost 80–160 mg valsartanu dávkovaného 1x denně.

V pozadí všech těchto výsledků potvrzujících závěry studie ALLHAT je ale

i potvrzení jednoho z nejvýznamnějších výsledků studie LIFE, a to nižší výskyt nového diabetes mellitus. V obou studiích byl výskyt glykémie nad 7 mmol nižší ve skupinách léčených lisinopilem resp. losartanem a obdobně tomu bylo i ve studii VALUE s výrazně nižším výskytem nového diabetes mellitus ve skupině léčené valsartanem, než ve skupině léčené amlodipinem (13,1 % vs 16,4 %; $p < 0,0001$). Závěry studie VALUE můžeme shrnout:

1. pokles krevního tlaku je zásadní pro příznivé ovlivnění kardiovaskulární nemocnosti a úmrtnosti při léčbě hypertenze
2. amlodipin v dávce 5–10 mg 1x denně snižuje účinněji krevní tlak než valsartan v dávce 80–160 mg 1x denně, a to v monoterapii i kombinaci léčby
3. látky působící blokadou systému renin-angiotenzin-aldosteron (ACE-I, ARB) snižují více výskyt nového diabetes mellitus než jiná antihypertenziva.

Literatura:

1. Kjeldsen SE, Julius S, Brunner HR et al. Characteristics of 15 314 hypertensive patients at high coronary risk. The VALUE trial. *Blood Press* 2001; 10: 83–91.
2. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.
3. Mann J, Julius S. for the VALUE Trial Group. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial of cardiovascular events in hypertension. Rationale and design. *Blood Press* 1998; 7: 176–183.
4. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised 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.
5. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE for the LIFE investigators: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoints reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
6. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al: Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE trial. *Lancet* 2004; 363: 2047–2049.
7. Zanchetti A for the Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2003; 21: 1011–1053.